

**AVIS AU MINISTRE**

**DE**

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

**AVIS TRANSMIS AU MINISTRE EN NOVEMBRE 2023**

**Date de transmission au ministre de la Santé :**  
**27 novembre 2023**  
**© Gouvernement du Québec, 2023**



## TABLE DES MATIÈRES

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| ALFAMINO JUNIOR <sup>MC</sup> .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 4   |
| <i>FORMULE NUTRITIVE</i> .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 4   |
| AVSOLA <sup>MC</sup> .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 10  |
| <i>COLITE ULCÉREUSE CHEZ L'ENFANT</i> .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 10  |
| DUPIXENT <sup>MC</sup> .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 20  |
| <i>DERMATITE ATOPIQUE MODÉRÉE OU GRAVE CHEZ LES 6 MOIS À 11 ANS</i> .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 20  |
| EVKEEZA <sup>MC</sup> .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 44  |
| <i>HYPERCHOLESTÉROLÉMIE FAMILIALE HOMOZYGOTE</i> .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 44  |
| REPATHA <sup>MC</sup> (ÉVOLOCUMAB) .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 70  |
| JUXTAPID <sup>MC</sup> (LOMITAPIDE) .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 70  |
| ILUMYA <sup>MC</sup> .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 75  |
| <i>PSORIASIS EN PLAQUES</i> .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 75  |
| ILUMYA <sup>MC</sup> (TILDRAKIZUMAB) .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 88  |
| IMBRUVICA <sup>MC</sup> .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 92  |
| <i>LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE</i> .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 92  |
| INFLECTRA <sup>MC</sup> .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 119 |
| <i>COLITE ULCÉREUSE CHEZ L'ENFANT</i> .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 119 |
| JAMTEKI <sup>MC</sup> .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 129 |
| <i>PSORIASIS EN PLAQUES ET ARTHRITE PSORIASIQUE</i> .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 129 |
| RANOPTO <sup>MC</sup> .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 137 |
| <i>TRAITEMENT DE LA FORME NÉOVASCULAIRE DE LA DÉGÉNÉRESCENCE MACULAIRE LIÉE À L'ÂGE, DE LA DÉFICIENCE VISUELLE DUE À UN ŒDÈME MACULAIRE DIABÉTIQUE, DE LA DÉFICIENCE VISUELLE DUE À UN ŒDÈME MACULAIRE SECONDAIRE À UNE OCCLUSION DE LA VEINE CENTRALE DE LA RÉTINE, DE LA DÉFICIENCE VISUELLE DUE À UN ŒDÈME MACULAIRE SECONDAIRE À UNE OCCLUSION D'UNE BRANCHE VEINEUSE RÉTINIENNE ET DE LA DÉFICIENCE VISUELLE DUE À UNE NÉOVASCULARISATION CHOROÏDIENNE SECONDAIRE À UNE MYOPIE PATHOLOGIQUE</i> ..... | 137 |
| RENFLEXIS <sup>MC</sup> .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 141 |
| <i>COLITE ULCÉREUSE CHEZ L'ENFANT</i> .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 141 |
| RYLAZE <sup>MC</sup> .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 151 |
| <i>LEUCÉMIE LYMPHOBLASTIQUE AIGÜE ET LYMPHOME LYMPHOBLASTIQUE</i> .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 151 |
| RYMTI <sup>MC</sup> .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 163 |
| <i>TRAITEMENT DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE, DE L'ARTHRITE PSORIASIQUE, DE LA SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE, DE L'ARTHRITE IDIOPATHIQUE JUVÉNILE POLYARTICULAIRE ET DU PSORIASIS EN PLAQUES</i> .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 163 |
| SOGROYA <sup>MC</sup> .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 168 |
| <i>DÉFICIT EN HORMONE DE CROISSANCE</i> .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 168 |

|                                                                                   |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----|
| TRIKAFTA <sup>MC</sup> .....                                                      | 186 |
| <i>TRAITEMENT DE LA FIBROSE KYSTIQUE</i> .....                                    | 186 |
| ULTOMIRIS <sup>MC</sup> .....                                                     | 207 |
| <i>MYASTHÉNIE GRAVE GÉNÉRALISÉE</i> .....                                         | 207 |
| VYVGART <sup>MC</sup> .....                                                       | 222 |
| <i>MYASTHÉNIE GRAVE GÉNÉRALISÉE</i> .....                                         | 222 |
| YESCARTA <sup>MC</sup> .....                                                      | 245 |
| <i>LYMPHOME FOLLICULAIRE</i> .....                                                | 245 |
| YESCARTA <sup>MC</sup> (AXICABTAGÈNE CILOLEUCÉL) .....                            | 267 |
| KYMRIAH <sup>MC</sup> (TISAGENLECLEUCÉL) .....                                    | 267 |
| YESCARTA <sup>MC</sup> (AXICABTAGÈNE CILOLEUCÉL) .....                            | 268 |
| BREYANZI <sup>MC</sup> (LISOCABTAGÈNE MARALEUCÉL) .....                           | 268 |
| CALQUENCE <sup>MC</sup> , IMBRUVICA <sup>MC</sup> , VENCLEXTA <sup>MC</sup> ..... | 270 |
| <i>LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE</i> .....                                         | 270 |
| BRUKINSA <sup>MC</sup> (ZANUBRUTINIB) .....                                       | 278 |

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

#### **Annexe I : Tableau des recommandations de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux transmises au ministre le 27 novembre 2023**

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

**Président**

**M. Roger Paquet**, consultant

**Membres**

**D<sup>r</sup> Howard Bergman**, directeur département de médecine familiale, Centre universitaire de santé McGill

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

**M. Nicolas Fernandez**, membre patient/usager

**M<sup>me</sup> Lucille Juneau**, infirmière directrice adjointe du programme soutien à l'autonomie des personnes âgées – Centre d'excellence sur le vieillissement de Québec

**M<sup>me</sup> Patricia Lefebvre**, pharmacienne, directrice de la qualité, de la sécurité des patients et de la performance, Centre universitaire de santé McGill

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

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

### Présidente

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

### Vice-président

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

### Membres

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

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

**D<sup>r</sup> Jacques Bouchard**, médecin de famille, CIUSSS de la Capitale-Nationale. Professeur agrégé de clinique, Faculté de médecine, Université Laval

**M<sup>me</sup> Justine Côté**, pharmacienne, Hôpital de Montréal pour enfants – Centre universitaire de santé McGill

**D<sup>re</sup> Nathalie Daaboul**, hémato-oncologue, Hôpital Charles Lemoyne, CISSS de la Montérégie Centre. Professeur adjoint de clinique, Université de Sherbrooke

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

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

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

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

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

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

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

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

**M<sup>e</sup> Thérèse Leroux**, professeure honoraire et associée, Faculté de droit, Université de Montréal

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

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

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

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

**D<sup>re</sup> Geneviève Soucy**, microbiologiste médicale et infectiologue, CHU de Québec – Université Laval (Hôpital de l'Enfant-Jésus et Hôpital du Saint-Sacrement)

#### **Membre citoyen**

**M<sup>me</sup> Mélanie Gagnon**

Spécialité des autres experts consultés : anatomo-pathologie, cardiologie, dermatologie, endocrinologie et métabolisme, gastroentérologie, génétique médicale, hématologie, immunologie clinique et allergie, médecine interne, neurologie, oncologie médicale, pédiatrie et pharmacie.

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

## ALFAMINO JUNIOR<sup>MC</sup>

### Formule nutritive

#### Avis transmis au ministre en novembre 2023

**Marque de commerce :** Alfamino Junior

**Dénomination commune :** Formule nutritive – monomérique

**Fabricant :** Nestlé H.S

**Forme :** Poudre orale pédiatrique

**Teneur :** 400 g

#### Inscription – Avec conditions

---

##### RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Alfamino Junior<sup>MC</sup> sur la *Liste des médicaments* du régime général pour l'alimentation entérale ou orale des personnes nécessitant des formules nutritives monomériques ou des formules nutritives semi-élémentaires comme source de nutrition, si la condition suivante est respectée.

##### Condition

- Médicament d'exception

##### Indications reconnues pour le paiement

- ♦ pour l'alimentation entérale.
- ♦ pour l'alimentation orale chez les personnes nécessitant des formules nutritives monomériques ou des formules nutritives semi-élémentaires comme source de nutrition en présence de trouble de maldigestion grave ou de malabsorption grave et pour lesquelles les formules polymériques ne sont pas recommandées ou ne sont pas tolérées.
- ♦ pour les enfants souffrant de malnutrition, de malabsorption ou de retard staturopondéral liés à une condition médicale.
- ♦ pour les personnes souffrant de fibrose kystique.

## Évaluation

##### DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Alfamino Junior<sup>MC</sup> est une formule nutritive complète monomérique sous forme de poudre orale à reconstituer fournissant 1 kilocalorie par millilitre (kcal/ml). Elle est conçue pour répondre aux besoins

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

nutritionnels des enfants de 1 an ou plus nécessitant des formules nutritives semi-élémentaires ou monomériques comme source de nutrition en présence de trouble de maldigestion grave ou de malabsorption grave, et chez lesquels les formules polymériques ne sont pas recommandées ou ne sont pas tolérées. Alfamino Junior<sup>MC</sup> peut s'administrer par sonde ou par voie orale. Présentement, d'autres formules nutritives monomériques en poudre orale à reconstituer sont inscrites à la section des médicaments d'exception de la *Liste des médicaments* du régime général : Vivonex pédiatrique<sup>MC</sup>, Vivonex plus<sup>MC</sup>, Tolerex<sup>MC</sup>, et Vivonex T.E.N.<sup>MC</sup>. Alfamino Junior<sup>MC</sup> et Vivonex pédiatrique<sup>MC</sup> sont destinées à des enfants de 1 an ou plus tandis que les formules Vivonex plus<sup>MC</sup>, Tolerex<sup>MC</sup>, et Vivonex T.E.N.<sup>MC</sup> visent une clientèle de 3 ans ou plus.

#### CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la 1<sup>re</sup> évaluation de Alfamino Junior<sup>MC</sup> par l'INESSS. Selon le fabricant, Alfamino Junior<sup>MC</sup> est vouée à remplacer Vivonex pédiatrique<sup>MC</sup>, [REDACTED].

#### VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique des formules nutritives monomériques a déjà été reconnue par l'INESSS pour l'alimentation orale ou entérale des personnes atteintes des conditions mentionnées dans l'indication de paiement. Par conséquent, l'appréciation de la valeur thérapeutique de Alfamino Junior<sup>MC</sup> est basée principalement sur l'évaluation des particularités de la composition de cette formule.

Il ressort de cette évaluation les principaux constats suivants :

- Selon les apports nutritionnels de référence recommandés par Santé Canada pour les enfants âgés de 1 an ou plus, les apports nutritionnels et énergétiques que procurent Alfamino Junior<sup>MC</sup>, toutes saveurs confondues, sont conformes.
- La composition nutritionnelle de Alfamino Junior<sup>MC</sup> diffère de celle de Vivonex Pédiatrique<sup>MC</sup>, son principal comparateur, à plusieurs égards : le nombre total de calories à la dilution normale est plus élevé (1 kcal/ml vs 0,8 kcal/ml) pour ce qui est d'Alfamino Junior<sup>MC</sup>; la proportion des calories sous forme de glucides et de lipides est de 49 % et 38 % en ce qui concerne Alfamino Junior<sup>MC</sup>, contre 63 % et 25 % pour ce qui est de Vivonex Pédiatrique<sup>MC</sup>; la teneur d'Alfamino Junior<sup>MC</sup> en certains minéraux (chlorure, zinc, cuivre et vitamines [vitamine A, D, C, groupe B]) a été ajustée afin de mieux refléter les apports nutritionnels de référence pour la population visée. Enfin, Alfamino Junior<sup>MC</sup> contient un taux élevé de lipides (65 %) sous forme de triglycérides à chaîne moyenne (TCM).

La composition nutritionnelle détaillée de Alfamino Junior<sup>MC</sup> et de ses comparateurs se trouve en [annexe](#). La teneur en principaux nutriments de Alfamino Junior<sup>MC</sup> et de son principal comparateur est présentée dans le tableau suivant.

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

**Tableau comparatif des formules nutritives monomériques Alfamino Junior<sup>MC</sup> et Vivonex pédiatrique<sup>MC</sup> par 100 kcal<sup>a</sup>**

| Macronutriments                                                                                                                                                                                                                                   | Alfamino Junior <sup>MC,b</sup> | Vivonex Pédiatrique <sup>MC,c</sup> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|
| kcal par ml                                                                                                                                                                                                                                       | 1,0                             | 0,8                                 |
| Source de protéines                                                                                                                                                                                                                               | 100 % A.A. libres               | 100 % A.A. libres                   |
| Protéines (g)                                                                                                                                                                                                                                     | 3,1                             | 3,0                                 |
| Lipides (g)                                                                                                                                                                                                                                       | 4,4                             | 2,9                                 |
| TCM (% kcal)                                                                                                                                                                                                                                      | 65                              | 68                                  |
| Glucides (g)                                                                                                                                                                                                                                      | 12,5                            | 15,7                                |
| Fibres (g)                                                                                                                                                                                                                                        | -                               | -                                   |
| g : Grammes, ml : Millilitre, kcal : Kilocalorie, TCM : Triglycérides à chaîne moyenne.<br>a Formules monomériques à reconstituer en poudre.<br>b Soumis par le fabricant.<br>c Selon les données publiées sur les sites Internet des fabricants. |                                 |                                     |

### Besoin de santé

Actuellement, d'autres formules nutritives monomériques sont inscrites sur la *Liste des médicaments*. Alfamino Junior<sup>MC</sup> ne comble pas un besoin de santé en particulier.

**En conclusion**, compte tenu de ce qui précède, l'INESSS est d'avis que la formule nutritive Alfamino Junior<sup>MC</sup> satisfait au critère de la valeur thérapeutique. Elle représente une option s'ajoutant aux formules nutritives déjà inscrites sur la liste.

### JUSTESSE DU PRIX

Le prix vente garanti d'Alfamino Junior<sup>MC</sup> et celui de son comparateur pour l'alimentation entérale ou orale des personnes nécessitant des formules nutritives monomériques ou des formules nutritives semi-élémentaires comme source de nutrition se trouvent dans le tableau suivant.

### Coût d'acquisition de Alfamino Junior<sup>MC</sup> et de ses principaux comparateurs

| Médicament                                                                | Teneur | Prix unitaire <sup>a</sup> | Coût par 500 kcal |
|---------------------------------------------------------------------------|--------|----------------------------|-------------------|
| Formule nutritive monomérique. Pd orale Alfamino Junior <sup>MC</sup>     | 400 g  | ■ \$                       | ■ \$              |
| <b>COMPARATEUR</b>                                                        |        |                            |                   |
| Formule nutritive monomérique. Pd orale Vivonex Pédiatrique <sup>MC</sup> | 48,7 g | 6,57 \$                    | 16,425 \$         |

a Ces prix proviennent du prix de vente garanti soumis par le fabricant et de ceux de la Liste des médicaments (septembre 2023).

### RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts non publiée. Elle a pour but de comparer Alfamino Junior<sup>MC</sup> à Vivonex Pédiatrique<sup>MC</sup> dans l'hypothèse d'une efficacité et d'une innocuité similaires pour l'alimentation entérale ou orale des personnes nécessitant des formules nutritives monomériques ou des formules nutritives semi-élémentaires comme source de nutrition. Il estime que son coût par 500 kcal (■ \$) est ■ au coût par 500 kcal de son comparateur (16,425 \$).

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

L'INESSS juge que l'analyse de minimisation des coûts est justifiée, et il adhère à ses conclusions, puisque rien ne porte à croire que les différentes formules nutritives monomériques puissent avoir une efficacité et une innocuité différentielles.

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

##### **Analyse d'impact budgétaire**

Le prix par 500 kcal d'Alfamino Junior<sup>MC</sup> est [REDACTED] à celui de son principal comparateur. Ainsi, un impact budgétaire net marginal est attendu sur le budget de la RAMQ à la suite de son inscription sur les listes des médicaments pour l'indication reconnue faisant l'objet de cet avis.

#### **CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI**

Il est recommandé au ministre l'inscription de Alfamino Junior<sup>MC</sup> sur la *Liste des médicaments* du régime général. Cet avis repose sur les éléments suivants :

- La valeur thérapeutique des formules monomériques a déjà été reconnue par l'INESSS.
- La composition en nutriments et la teneur calorique de Alfamino Junior<sup>MC</sup> sont semblables à celles de Vivonex Pédiatrique<sup>MC</sup>.
- Alfamino Junior<sup>MC</sup> répond aux besoins nutritionnels des enfants de 1 an ou plus nécessitant des formules nutritives monomériques ou des formules nutritives semi-élémentaires comme source de nutrition. Elle constitue un besoin de santé pour la prise en charge des patients de 1 à 13 ans.
- Le prix par 500 kcal d'Alfamino Junior<sup>MC</sup> est [REDACTED] à celui de Vivonex Pédiatrique<sup>MC</sup>. De ce fait, elle est considérée comme efficiente. Un impact budgétaire net marginal est attendu à la suite de son inscription sur les listes.

#### **PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES**

- **Santé Canada.** Apports nutritionnels de référence. Révisé en novembre 2010. 13 p. Disponible à : [https://www.canada.ca/content/dam/hcsc/migration/hc-sc/fn-an/alt\\_formats/hpfb-dgpsa/pdf/nutrition/dri\\_tables-fra.pdf](https://www.canada.ca/content/dam/hcsc/migration/hc-sc/fn-an/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/nutrition/dri_tables-fra.pdf)

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

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

## ANNEXE

**Tableau comparatif des formules nutritives monomériques**

| Nutriments (unités)                | Alfamino Junior <sup>MC</sup> | Vivonex ped <sup>MC</sup> | Vivonex Plus <sup>MC</sup> | Vivonex T.E.N. <sup>MC</sup> | Tolerex <sup>MC</sup> |
|------------------------------------|-------------------------------|---------------------------|----------------------------|------------------------------|-----------------------|
| Énergie (kcal)                     | 100                           | 100                       | 100                        | 100                          | 100                   |
| Protéines (g)                      | 3,1                           | 3,0                       | 4,5                        | 4                            | 2                     |
| Glucides (g)                       | 12,5                          | 15,7                      | 18,9                       | 20                           | 23                    |
| Fibres alimentaires (g)            |                               |                           |                            | 0                            |                       |
| Lipides (g)                        | 4,40                          | 2,94                      | 0,66                       | 0,27                         | 0,19                  |
| Saturés (g)                        |                               |                           |                            |                              |                       |
| Trans (g)                          |                               |                           |                            |                              |                       |
| Monoinsaturé (g)                   |                               |                           |                            |                              |                       |
| Polyinsaturés (g)                  |                               |                           |                            |                              |                       |
| Acide linoléique (mg)              | 500                           | 400                       | 300                        | 160                          | 107                   |
| Acide alpha linoléique (mg)        |                               |                           |                            |                              |                       |
| Acide arachidonique (ARA) (mg)     |                               |                           |                            |                              |                       |
| Acide docosahexaénoïque (DHA) (mg) |                               |                           |                            |                              |                       |
| Vitamine A (UI)                    | 145                           | 309                       | 200                        | 252                          | 277                   |
| Vitamine D (UI)                    | 65,6                          | 39,9                      | 22                         | 40                           | 45                    |
| Vitamine E (UI)                    | 1,80                          | 1,50                      | 2,2                        | 1,5                          | 1,67                  |
| Vitamine K (mg)                    | 0,006                         | 0,005                     | 0,004                      | 0,004                        | 0,005                 |
| Vitamine C (mg)                    | 6,0                           | 10,0                      | 6,6                        | 6,0                          | 6,7                   |
| Thiamine (mg)                      | 0,1                           | 0,2                       | 0,2                        | 0,1                          | 0,1                   |
| Riboflavine (mg)                   | 0,1                           | 0,2                       | 0,2                        | 0,2                          | 0,1                   |
| Niacine (mg)                       | 1,0                           | 2,5                       | 2,2                        | 2,0                          | 1,1                   |
| Acide pantothénique (mg)           | 0,5                           | 0,6                       | 1,1                        | 1,0                          | 0,6                   |
| Vitamine B6 (mg)                   | 0,12                          | 0,25                      | 0,22                       | 0,20                         | 0,11                  |
| Biotine (mg)                       | 0,002                         | 0,013                     | 0,034                      | 0,029                        | 0,017                 |
| Acide folique (mg)                 | 0,02                          | 0,02                      | 0,04                       | 0,04                         | 0,02                  |
| Vitamine B12 (µg)                  | 0,16                          | 0,15                      | 0,66                       | 0,59                         | 0,35                  |
| Choline (mg)                       | 30                            | 25                        | 22                         | 20                           | 4                     |
| Inositol (mg)                      | 7,2                           |                           |                            |                              |                       |
| Sodium (mg)                        | 48                            | 55                        | 61                         | 61                           | 51                    |
| Potassium (mg)                     | 139                           | 150                       | 97                         | 93                           | 117                   |
| Chlorure (mg)                      | 81                            | 130                       | 94                         | 85                           | 94                    |
| Calcium (mg)                       | 109                           | 120                       | 55                         | 50                           | 55                    |
| Phosphore (mg)                     | 79                            | 100                       | 55                         | 50                           | 55                    |
| Magnésium (mg)                     | 16                            | 20                        | 22                         | 20                           | 22                    |

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

|                  |       |       |       |       |       |
|------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Fer (mg)         | 1,4   | 1,3   | 1,0   | 0,9   | 1,0   |
| Zinc (mg)        | 0,61  | 1,50  | 1,24  | 1,12  | 0,83  |
| Manganèse (mg)   | 0,160 | 0,251 | 0,111 | 0,099 | 0,112 |
| Cuivre (mg)      | 0,070 | 0,150 | 0,111 | 0,099 | 0,112 |
| Iode (mg)        | 0,009 | 0,015 | 0,009 | 0,008 | 0,009 |
| Sélénium (mg)    | 0,004 | 0,004 | 0,004 | 0,003 | 0,004 |
| Molybdène (mg)   | 0,004 | 0,009 | 0,004 | 0,004 | 0,004 |
| Chrome (mg)      | 0,003 | 0,006 | 0,007 | 0,006 | 0,007 |
| Taurine (mg)     | 5     | 10    | 7     | 6     | n. d. |
| L-Carnitine (mg) | 3     | 3     | 7     | 6     | n. d. |

n. d. : Non disponible.

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

**AVSOLA<sup>MC</sup>**

***Colite ulcéreuse chez l'enfant***

**Avis transmis au ministre en novembre 2023**

**Marque de commerce :** Avsola

**Dénomination commune :** Infliximab

**Fabricant :** Amgen

**Forme :** Poudre pour perfusion intraveineuse

**Teneur :** 100 mg

### **Inscription – Avec conditions**

---

#### **RECOMMANDATION**

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'ajouter une indication reconnue à Avsola<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments pour le traitement de la colite ulcéreuse chez l'enfant, si les conditions suivantes sont respectées.

#### **Conditions**

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

#### **Indication reconnue pour le paiement**

- ◆ pour le traitement des enfants atteints de colite ulcéreuse modérée à grave :
  - en présence d'un score Mayo total de 6 à 12 points;  
et
  - en présence d'un sous-score endoscopique (du score Mayo) d'au moins 2 points.

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

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

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

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

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

## Évaluation

### DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Avsola<sup>MC</sup> est un médicament biosimilaire de l'infliximab, dont le produit de référence est Remicade<sup>MC</sup>. L'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique IgG1k qui se lie de façon spécifique au facteur de nécrose tumorale alpha (TNF $\alpha$ ), cytokine impliquée dans le développement de maladies inflammatoires, infectieuses et auto-immunes. Il s'administre par voie intraveineuse. Avsola<sup>MC</sup>, tout comme son produit de référence Remicade<sup>MC</sup>, est notamment indiqué pour la réduction des signes et des symptômes, l'induction et le maintien de la rémission clinique et l'induction de la cicatrisation de la muqueuse, chez les enfants atteints de colite ulcéreuse modérément à fortement évolutive qui ont présenté une réponse insuffisante à un traitement standard (c'est-à-dire aminosalicylés et/ou corticostéroïdes et/ou immunosuppresseurs).

### CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la 1<sup>re</sup> évaluation d'Avsola<sup>MC</sup> par l'INESSS pour cette indication, laquelle fait suite à une demande de l'INESSS aux fabricants des médicaments biosimilaires de l'infliximab présentement commercialisés. Cette sollicitation découle des préoccupations de cliniciens exprimées lors de l'évaluation par l'INESSS en janvier 2023 ([INESSS 2023](#)), d'Amgevita<sup>MC</sup>, médicament biosimilaire de l'adalimumab, pour le traitement de la colite ulcéreuse modérée à grave chez l'enfant. À cette évaluation, les cliniciens consultés craignaient que l'accès à l'infliximab se complexifie du fait de l'inscription de l'adalimumab. Ils s'inquiétaient notamment du fait que l'accès à l'infliximab, accessible seulement par la mesure du patient d'exception, soit réservé aux patients ayant un échec de l'adalimumab advenant l'inscription de ce dernier.

### VALEUR THÉRAPEUTIQUE

#### Contexte de la maladie

L'incidence et la prévalence des maladies inflammatoires de l'intestin (MII) au Canada sont parmi les plus élevées du monde. Leur prévalence a été estimée à 0,7 % en 2018 dans la population canadienne (Coward 2018). Au Québec, l'incidence de la colite ulcéreuse était d'environ 10,7 par 100 000 personnes entre 2001 et 2008 (Kaplan 2019). La colite ulcéreuse est de plus en plus fréquente chez les enfants au Canada et souvent diagnostiquée chez les enfants de moins de 10 ans (Benchimol 2017). En 2008, environ 67 enfants étaient atteints de colite ulcéreuse au Québec et la prévalence estimative était de 6,22 cas par 100 000 enfants (Benchimol 2017, Kaplan 2017).

La colite ulcéreuse est une maladie inflammatoire chronique auto-immune qui peut affecter le côlon et le rectum. Elle évolue par poussées entrecoupées de périodes de rémission plus ou moins longues. Selon la gravité des symptômes, la colite ulcéreuse peut être légère, modérée ou grave. Chez l'enfant, la colite ulcéreuse se présente souvent de façon plus agressive et avec une atteinte intestinale plus diffuse (Turner 2018). Elle se traduit par des diarrhées, des rectorragies, la présence de mucus dans les selles et des douleurs abdominales intenses. De plus, une perte de poids et un retard de croissance peuvent être présents de même que des manifestations extra-intestinales (Andrew 2012).

Le traitement de la colite ulcéreuse a pour objectif de réduire l'inflammation, d'induire et de maintenir une rémission clinique, de guérir la muqueuse et d'améliorer la qualité de vie. Les enfants atteints de colite ulcéreuse active d'intensité modérée à grave peuvent être traités à l'aide de traitements

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

conventionnels (préparations d'acide 5-aminosalicylique [5-ASA], corticostéroïdes et/ou immunosuppresseurs oraux) ou d'agents biologiques. Il est à noter qu'actuellement, le seul agent biologique inscrit sur les listes des médicaments est l'adalimumab, mais des patients reçoivent présentement de l'infliximab par le biais de la mesure du patient d'exception.

### **Analyse des données**

Parmi les publications analysées, l'étude d'Hyams 2012 est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Cette étude a été effectuée avec le produit biologique de référence (Remicade<sup>MC</sup>). En accord avec le processus d'évaluation des médicaments biosimilaires de l'INESSS, l'avis de conformité émis par Santé Canada confirme qu'Avsola<sup>MC</sup> est similaire sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les 2 produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité. Par conséquent, les résultats obtenus peuvent être extrapolés au médicament biosimilaire. Mentionnons que, à la suite d'une recherche non systématique de la littérature, aucune donnée comparative d'intérêt entre l'infliximab et l'adalimumab pour le traitement de la colite ulcéreuse modérée à grave chez l'enfant n'a été retracée.

### Étude d'Hyams 2012

Il s'agit d'un essai de phase III, à répartition aléatoire et à devis ouvert. Il a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'infliximab comme thérapie d'induction et de maintien chez 60 enfants atteints de colite ulcéreuse modérée à grave. Pour être inclus, les enfants devaient être âgés de 6 à 17 ans, avoir un score Mayo total de 6 à 12 points ainsi qu'un sous-score endoscopique d'au moins 2 points. De plus, ils devaient avoir notamment une réponse inadéquate ou des effets indésirables à au moins 1 des traitements suivants : des corticostéroïdes (oraux ou intraveineux), des immunomodulateurs (azathioprine, 6-mercaptopurine) ou des aminosalicylates.

Les patients ont reçu de l'infliximab à la dose de 5 mg/kg aux semaines 0, 2 et 6 comme traitement d'induction. À la semaine 8, ceux qui avaient atteint une réponse clinique ont été répartis de façon aléatoire pour la période de maintien afin de recevoir 5 mg/kg d'infliximab toutes les 8 ou 12 semaines jusqu'à la semaine 54. La répartition a été effectuée avec stratification selon l'usage ou non de corticostéroïdes à l'inclusion. Durant la période de maintien, la dose d'infliximab pouvait être augmentée en cas de perte de réponse; chez les patients qui recevaient 5 mg/kg d'infliximab toutes les 8 semaines et qui perdaient leur réponse, la dose était portée à 10 mg/kg toutes les 8 semaines. La perte de réponse durant la période de maintien est définie par une augmentation du score Mayo partiel de 3 points ou par une augmentation du score Mayo partiel d'au moins 2 points à 2 visites consécutives espacées d'au moins 7 jours, par rapport à la valeur de la semaine 8.

Le paramètre d'évaluation principal était la réponse clinique à la semaine 8. Elle est définie par une diminution du score Mayo total d'au moins 30 % et d'au moins 3 points, en combinaison avec un sous-score de rectorragie de 0 ou 1, ou bien une diminution d'au moins 1 point de ce sous-score. L'étude est considérée comme positive si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % du résultat du paramètre principal est de plus de 40 %. Les principaux résultats sont présentés dans les tableaux suivants. Il est à noter que les résultats du groupe recevant l'infliximab toutes les 12 semaines ne sont pas présentés, puisque cette posologie n'est pas approuvée par Santé Canada.

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

### Principaux résultats d'efficacité pour la période d'induction de l'étude de Hyams 2012

| Paramètre d'évaluation <sup>a</sup><br>(à la semaine 8) | Infliximab 5 mg/kg toutes les 8 semaines<br>(IC95 %)<br>(n = 60) |
|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| Réponse clinique <sup>b</sup>                           | 73,3 %<br>(62,1 à 84,5)                                          |
| Rémission clinique <sup>c</sup>                         | 40 %                                                             |
| Guérison de la muqueuse <sup>d</sup>                    | 68,3 %                                                           |
| Rémission clinique selon le score PUCAI <sup>e</sup>    | 33,3 %<br>(n = 51)                                               |

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %.

a Résultats exprimés en pourcentage de patients.

b La réponse clinique est définie par une diminution du score Mayo total d'au moins 30 % et d'au moins 3 points, en combinaison avec un sous-score de rectorragie de 0 ou 1, ou bien une diminution d'au moins 1 point de ce sous-score.

c La rémission clinique est définie par un score Mayo total de 2 points ou moins combiné à aucun sous-score de plus de 1 point.

d La guérison de la muqueuse est définie par un sous-score endoscopique du score Mayo total de 0 ou 1 point.

e La rémission clinique selon le *Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index* (PUCAI) est définie par un score de moins de 10 points.

### Principaux résultats d'efficacité pour la période de maintien de l'étude de Hyams 2012

| Paramètre d'évaluation <sup>a</sup><br>(à la semaine 54)         | Infliximab 5 mg/kg<br>toutes les 8 semaines<br>(n = 22) |
|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| Rémission clinique selon le score PUCAI <sup>b</sup>             | 38,1 %<br>(n = 21)                                      |
| Rémission sans corticostéroïde selon le score PUCAI <sup>c</sup> | 38,5 %<br>(n = 13)                                      |

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; nd : Non disponible.

a Résultats exprimés en pourcentage de patients

b La rémission clinique selon le *Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index* (PUCAI) est définie par un score de moins de 10 points.

c La rémission clinique sans corticostéroïde est définie par l'atteinte d'une rémission clinique, selon le score PUCAI, sans prise de corticostéroïdes chez les patients qui en recevaient à l'inclusion.

Par ailleurs, chez 9 des 22 patients (40,9 %) répartis dans le groupe recevant l'infliximab toutes les 8 semaines, la dose a été intensifiée au cours de la période de maintien.

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

- Cette étude est de qualité méthodologique acceptable dans le contexte d'une étude en pédiatrie.
- L'absence de double insu pourrait influencer les résultats; cependant, le devis ouvert est jugé convenable dans le contexte de cette étude sur une population pédiatrique.
- Les patients sont globalement bien répartis entre les groupes dans la période de maintien.
- La durée de l'étude est suffisante pour évaluer l'efficacité de l'infliximab. Elle est par ailleurs comparable à celle d'autres études déjà appréciées pour l'évaluation de cette condition chez l'adulte.
- La répartition aléatoire a été stratifiée selon l'usage ou non de corticostéroïdes au début de l'étude, ce qui est approprié.

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

- Les paramètres d'évaluation principal et secondaires sont pertinents. L'utilisation de l'échelle *Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index* (PUCAI) pour définir certains paramètres est adéquate, puisqu'il s'agit d'une échelle validée et utilisée en pratique clinique. Cette échelle ne nécessite pas d'endoscopie, contrairement au score Mayo total, ce qui est un avantage chez une population pédiatrique.

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

- L'absence d'un groupe comparateur est acceptable dans le contexte de cette étude portant sur une population pédiatrique pour laquelle aucune autre thérapie, à cette intention de traitement, n'aurait été un bon comparateur au moment de la réalisation de cette étude.
- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. À l'inclusion, l'âge médian était de 14,5 ans, 77 % avaient une colite étendue et le score Mayo total médian était de 8,0 points. De plus, près de 62 % des patients recevaient des corticostéroïdes oraux ou intraveineux et environ 53 % recevaient des immunomodulateurs.
- L'étude a été réalisée il y a plusieurs années et les posologies étudiées ne reflètent pas la pratique clinique actuelle, dans laquelle des doses plus élevées sont souvent utilisées.
- La population étudiée est globalement représentative de celle traitée au Québec. Cependant, les traitements concomitants utilisés par les patients ne sont pas représentatifs de la pratique actuelle, dans laquelle l'usage des corticostéroïdes et des immunosuppresseurs est plus limité, notamment en raison de leur profil d'innocuité.
- 50 % des patients, soit 30 enfants, ont abandonné le traitement par l'infliximab, dont la moitié avant la fin de la période d'induction. Bien que ce taux soit élevé, il n'est pas représentatif des taux observés en pratique clinique, selon les experts consultés. Selon eux, les plus faibles doses administrées durant l'étude, comparativement à la pratique clinique, ont pu contribuer à ce taux élevé d'abandons.

À la semaine 8, la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % est de 62,1 % pour l'atteinte d'une réponse clinique, ce qui dépasse le seuil de positivité de 40 % prédéterminé. De plus, les résultats suggèrent que l'infliximab serait efficace pour l'atteinte d'une rémission clinique selon le score Mayo et le score PUCAI, ainsi que d'une guérison de la muqueuse. À 54 semaines, l'infliximab semble efficace pour maintenir une rémission clinique et une rémission clinique sans corticostéroïde selon le score PUCAI.

Pour ce qui est de l'innocuité, les effets indésirables ont conduit à l'abandon du traitement chez 22 % des patients. Environ 23 % des patients ont présenté un effet indésirable grave. Aucun cas de décès, de tumeur maligne, d'événements neurologiques sérieux, d'infection opportuniste ou de réaction d'hypersensibilité retardée n'a été signalé. Par ailleurs, 7,7 % des patients, soit 4 enfants, ont présenté des anticorps dirigés contre l'infliximab. Aucun nouveau signal d'innocuité concernant l'infliximab n'a été observé durant l'étude. L'infliximab est considéré somme toute comme bien toléré.

### **Perspective du patient**

Au cours de cette évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de patient ou d'association.

### **Perspective du clinicien**

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

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

Les cliniciens mentionnent que la colite ulcéreuse se présente plus souvent de façon agressive chez les enfants comparativement aux adultes. Il est donc nécessaire de traiter rapidement et de façon optimale la maladie. Les lignes directrices européennes (Turner 2018) recommandent l’infliximab en 1<sup>re</sup> intention de traitement chez les enfants ayant une atteinte d’intensité grave. Les cliniciens rapportent qu’en pratique clinique, actuellement, l’infliximab est la thérapie privilégiée pour la majorité des enfants avec une atteinte grave. Ils précisent qu’il est utilisé depuis plus de 20 ans pour traiter la colite ulcéreuse en pédiatrie et témoignent de son efficacité et de son profil d’innocuité favorable. Selon eux, il semble plus efficace que l’adalimumab, particulièrement chez les enfants hospitalisés avec une atteinte grave, bien qu’il n’y ait pas de données comparatives pour le démontrer. Cela pourrait s’expliquer par les intensifications posologiques qui sont plus faciles à faire avec l’infliximab. Les enfants les plus malades, présentant notamment des diarrhées importantes et beaucoup de sang dans les selles, perdent plus de médicament et ont donc besoin de doses plus élevées, selon les cliniciens.

Pour ce qui est des immunosuppresseurs tels que l’azathioprine, ils ne sont pas utilisés actuellement en pratique clinique en 1<sup>re</sup> intention de traitement, en raison de leurs profils d’innocuité défavorables et de leur manque d’efficacité. Quant aux corticostéroïdes, ils sont le plus souvent administrés en combinaison avec un anti-TNF $\alpha$  et cessés rapidement afin de limiter les effets indésirables, notamment sur la croissance.

Finalement, les cliniciens affirment que peu d’options de traitement sont présentement offertes pour le traitement de la colite ulcéreuse en pédiatrie. L’adalimumab est actuellement le seul médicament inscrit sur les listes et l’accès à l’infliximab doit se faire par la mesure du patient d’exception. Il existe donc un besoin important d’accès à des thérapies pour le traitement de cette maladie chez les enfants.

### **Besoin de santé**

Les options médicamenteuses pour le traitement de la colite ulcéreuse modérée à grave chez l’enfant sont limitées. Actuellement, l’adalimumab est le seul agent biologique inscrit sur les listes des médicaments pour le traitement de cette condition en pédiatrie. Il existe donc un besoin de traitements efficaces et bien tolérés. L’infliximab comblerait en partie cet important besoin de santé.

**En conclusion**, compte tenu de ce qui précède, l’INESSS est d’avis que la valeur thérapeutique d’Avsola<sup>MC</sup> est reconnue pour le traitement de la colite ulcéreuse modérée à grave chez l’enfant.

### **JUSTESSE DU PRIX**

Les coûts d’acquisition d’Avsola<sup>MC</sup> et de son principal comparateur se trouvent dans le tableau suivant.

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

### Coût d'acquisition d'Avsola<sup>MC</sup> et de son principal comparateur

| Médicament                                                          | Posologie considérée <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Prix unitaire <sup>b</sup>                                                                  | Coût d'acquisition du traitement par année <sup>c</sup>                                                                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infliximab,<br>Pd. Perf. I.V.<br>Avsola <sup>MC</sup>               | Induction :<br>5 mg/kg à la semaine 0, 2 et 6<br><br>Traitement de maintien :<br>5 mg/kg toutes les 8 semaines                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 493 \$/fiolle de 100 mg                                                                     | <u>Enfant &lt; 40 kg<sup>d</sup> :</u><br>Année 1 : 3 944 à 7 691 \$<br>Année ≥ 2 : 3 205 à 6 249 \$<br><br><u>Enfant ≥ 40 kg<sup>e</sup> :</u><br>Année 1 : 7 888 à 12 818 \$<br>Année ≥ 2 : 6 409 à 10 415 \$ |
| <b>COMPARATEUR</b>                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                 |
| Adalimumab<br>Sol. Inj. S.C.<br>Versions biosimilaires <sup>f</sup> | <u>Enfant &lt; 40 kg :</u><br>Induction :<br>80 mg à la semaine 0, puis<br>40 mg à la semaine 2<br><br>Traitement de maintien à partir<br>de la semaine 4 :<br>40 mg toutes les 2 semaines ou<br>20 mg par semaine<br><br><u>Enfant ≥ 40 kg :</u><br>Induction :<br>160 mg à la semaine 0, puis<br>80 mg à la semaine 2<br><br>Traitement de maintien à partir<br>de la semaine 4 :<br>80 mg toutes les 2 semaines ou<br>40 mg toutes les semaines | 235,64 \$/seringue de<br>20 mg/0,4 ml<br><br>471,27 \$/seringue ou<br>stylo de 40 mg/0,8 ml | <u>Enfant &lt; 40 kg :</u><br>Année 1 : 12 724 \$<br>Année ≥ 2 : 12 253 \$<br><br><u>Enfant ≥ 40 kg :</u><br>Année 1 : 25 448 \$<br>Année ≥ 2 : 24 506 \$                                                       |

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

- a La posologie considérée est celle recommandée dans les monographies de produit. Toutefois, il est possible qu'en pratique clinique, les posologies de l'infliximab et de l'adalimumab soient intensifiées, chez certains patients, au-delà de celles mentionnées dans le tableau ci-dessus. Les posologies de l'infliximab peuvent ainsi atteindre 5 ou 10 mg/kg toutes les 4, 6 ou 8 semaines et celles de l'adalimumab, 40 mg par semaine pour les enfants de moins de 40 kg, et 80 mg toutes les semaines pour les enfants de 40 kg ou plus.
- b Ces prix proviennent du prix de vente garanti soumis par le fabricant ou de ceux de la *Liste des médicaments* (novembre 2023).
- c Ce calcul tient compte d'une utilisation parfaite des médicaments et exclut les pertes, le cas échéant. Il exclut également le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste. À noter que selon le poids réel de l'enfant et la posologie utilisée, le coût d'acquisition du traitement pourrait parfois être inférieur ou supérieur par rapport aux intervalles estimés.
- d Ce calcul se base un poids minimal de 20 kg, correspondant au 50<sup>e</sup> percentile du poids de référence d'une fille de 6 ans, jusqu'à un poids maximal de 39 kg.
- e Ce calcul se base sur un poids minimal de 40 kg jusqu'à un poids maximal de 65 kg correspondant au 50<sup>e</sup> percentile du poids de référence d'un garçon de 17 ans.
- f Les versions biosimilaires d'adalimumab inscrites sur la *Liste des médicaments* (novembre 2023) pour cette indication sont : Abrilada<sup>MC</sup>, Amgevita<sup>MC</sup> et Hulio<sup>MC</sup>.

À titre informatif, depuis l'entrée en vigueur le 13 avril 2022 de la mesure de transition obligatoire vers les médicaments biosimilaires ([RAMQ 2021](#), [RAMQ 2022](#)), et puisque la population a moins de 18 ans, les

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

produits de référence de l'adalimumab (Humira<sup>MC</sup>) et de l'infliximab (Remicade<sup>MC</sup>) sont remboursés seulement pour les patients actuellement traités par ces médicaments. Tous les patients nouvellement diagnostiqués doivent, pour leur part, commencer leur traitement par une version biosimilaire de ceux-ci.

Notons qu'au moment de la présente évaluation, 2 autres médicaments biosimilaires de l'infliximab (Inflectra<sup>MC</sup> et Renflexis<sup>MC</sup>) sont également en cours d'évaluation pour le traitement de la colite ulcéreuse chez la population pédiatrique. Les prix unitaires par fiole de 100 mg d'Inflectra<sup>MC</sup> et de Renflexis<sup>MC</sup> sont de 525 et 493 \$, respectivement. Le coût d'acquisition annuel de Renflexis<sup>MC</sup> est identique à celui d'Avsola<sup>MC</sup>, tandis que celui d'Inflectra<sup>MC</sup> est supérieur. Pour les patients de moins de 40 kg, le différentiel peut varier de +256 à +499 \$ dans la 1<sup>re</sup> année et de +208 à +405 \$ les années subséquentes. Pour les patients de plus de 40 kg, le différentiel peut varier de +512 à +832 \$ dans la 1<sup>re</sup> année et de +416 à +676 \$ les années subséquentes.

#### **RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ**

Une analyse de minimisation des coûts comparant Avsola<sup>MC</sup> aux versions biosimilaires d'adalimumab a été soumise par le fabricant pour le traitement de la colite ulcéreuse chez les enfants de 6 à 17 ans. Cette analyse repose sur l'hypothèse selon laquelle Avsola<sup>MC</sup> et l'adalimumab ont une efficacité et une innocuité similaires pour le traitement de la colite ulcéreuse chez l'enfant. Toutefois, en l'absence de données cliniques valides comparant l'efficacité et l'innocuité relatives de ces 2 traitements dans cette population, l'analyse de minimisation des coûts du fabricant ne peut être retenue et l'INESSS ne peut pas se prononcer sur l'efficacité d'Avsola<sup>MC</sup> pour cette indication.

Toutefois, il lui est possible de mettre en évidence certains coûts de traitement liés à Avsola<sup>MC</sup> et à son comparateur. Dans ce contexte, les coûts d'Avsola<sup>MC</sup> et des versions biosimilaires de l'adalimumab sont présentés à titre informatif. Les principaux paramètres considérés dans le calcul des coûts sont les suivants :

- Coût d'acquisition des médicaments : Il a été calculé selon la posologie indiquée dans la monographie de produit et l'usage clinique courant. La posologie de l'usage clinique courant considère l'administration de doses intensifiées, principalement du fait de la nature chronique de la maladie ainsi que du faible nombre d'options thérapeutiques actuellement offertes. Des intervalles de poids de 20 à 39 kg et de 40 à 65 kg ont été utilisés pour estimer le coût d'Avsola<sup>MC</sup>. Ils incluent le coût des services professionnels du pharmacien ainsi que de la marge bénéficiaire du grossiste.
- Horizon temporel : Bien que les patients puissent être traités à long terme pour cette condition, un horizon temporel plus court a été retenu (3 ans), puisqu'au-delà de cette période, le différentiel de coût demeure sensiblement le même.
- Coûts indirects : Les coûts de perte de productivité ont été considérés pour Avsola<sup>MC</sup>, puisqu'il s'administre par voie intraveineuse. Il est estimé que les parents ou proches aidants peuvent perdre jusqu'à 6 heures de travail par administration afin d'accompagner les enfants au lieu de leurs perfusions. Ce temps comprend notamment la durée de perfusion, la période d'observation requise par la suite ainsi que le temps de déplacement.

Pour les enfants de moins de 40 kg, il en ressort que sur 3 ans, selon la posologie des monographies de produit, le coût de traitement d'Avsola<sup>MC</sup> varie de 15 141 à 25 615 \$. Il est inférieur à celui des biosimilaires

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

de l'adalimumab, dont le coût est de 39 563 \$. Pour les enfants de 40 kg et plus, le coût de traitement sur 3 ans d'Avsola<sup>MC</sup> varie plutôt de 26 167 à 39 949 \$. Il est également inférieur à celui des biosimilaires de l'adalimumab, dont le coût est de 78 827 \$.

Cependant, notons qu'en pratique clinique, des intensifications de la posologie peuvent être effectuées chez certains patients. En effet, d'après des données provenant d'un centre hospitalier universitaire spécialisé en pédiatrie, environ ■ % des patients pédiatriques traités se voient administrer un dosage intensifié supérieur ou égal à ■ mg/kg d'infliximab. En ajout, la dose moyenne d'infliximab répertoriée chez cette population, pour cette indication, est d'environ ■ mg/kg. De ces faits, l'INESSS tient à illustrer les coûts de traitement intensifiés concernant les 2 traitements comparés. Les schémas posologiques considérés pour le calcul des coûts correspondent aux posologies intensifiées maximales rapportées dans le tableau de justesse du prix. Pour les enfants de moins de 40 kg, le coût d'Avsola<sup>MC</sup> sur 3 ans pourrait ainsi varier de 24 591 à 86 663 \$, et celui des biosimilaires de l'adalimumab serait de l'ordre de 77 737 \$. Pour les enfants de plus de 40 kg, le coût d'Avsola<sup>MC</sup> sur 3 ans pourrait varier de 45 068 à 139 220 \$, et celui des biosimilaires de l'adalimumab pourrait augmenter jusqu'à 155 077 \$.

Notons également que les versions biosimilaires d'adalimumab ont fait l'objet d'ententes d'inscription confidentielles pour des produits innovateurs ou génériques ([RAMQ 2022](#)).

#### **CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX, ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES**

##### **Analyse d'impact budgétaire**

Un examen sommaire de l'analyse d'impact budgétaire fournie par le fabricant a été effectué. Au cours de celui-ci, des analyses de sensibilités ont été réalisées sur les valeurs et paramètres ayant une incidence sur la population admissible au traitement, le marché et les parts de marché, ainsi que le coût des traitements et les facteurs influençant ce coût. Après cet examen, l'INESSS ne s'attend pas à ce que l'ajout d'une indication reconnue à Avsola<sup>MC</sup> ait sur 3 ans une incidence supérieure à 10 M\$ sur le budget de la RAMQ. Comme fixé par les modalités de sa mesure temporaire d'allègement des évaluations scientifiques économiques ([Avis aux fabricants, 2023](#)), il n'a pas réalisé d'analyse d'impact budgétaire.

Toutefois, l'INESSS tient à souligner qu'en pratique clinique, l'infliximab est la thérapie privilégiée pour la majorité des enfants avec une atteinte grave. D'après les données de facturations de la RAMQ, il est estimé qu'environ 11 enfants atteints de colite ulcéreuse ont actuellement accès à l'infliximab par le biais de la mesure du patient d'exception. Il est également à noter que l'utilisation de l'adalimumab en pratique clinique est faible.

#### **CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI**

Il est recommandé au ministre d'ajouter une indication reconnue à l'infliximab sur les listes des médicaments pour le traitement de la colite ulcéreuse d'intensité modérée à grave chez l'enfant. Cet avis repose sur les éléments suivants :

- L'infliximab semble efficace pour induire et maintenir une rémission clinique chez des enfants atteints de colite ulcéreuse d'intensité modérée à grave.
- L'infliximab est généralement bien toléré.
- Les lignes directrices européennes recommandent l'infliximab en 1<sup>re</sup> intention de traitement chez les enfants atteints de colite ulcéreuse d'intensité grave.

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

- Les cliniciens consultés utilisent depuis de nombreuses années en pratique clinique l’infliximab pour traiter la colite ulcéreuse modérée à grave chez les enfants et témoignent de son efficacité et de son innocuité chez cette population.
- L’adalimumab est le seul agent biologique qui figure actuellement sur les listes pour le traitement de la colite ulcéreuse en pédiatrie. L’inscription de l’infliximab comblerait un besoin de santé.
- Le prix de vente garanti de 1 fiole de 100 mg d’Avsola<sup>MC</sup> est de 493 \$. Son coût d’acquisition annuel est globalement inférieur à celui des versions biosimilaires d’adalimumab.
- En l’absence de données valides comparant l’efficacité et l’innocuité relative entre ces 2 traitements, l’efficacité de l’infliximab ne peut être évaluée pour cette indication.
- À défaut de données cliniques comparatives, les coûts de traitement sur 3 ans d’Avsola<sup>MC</sup> et des biosimilaires d’adalimumab sont présentés. Il en ressort que, sur 3 ans, le coût de traitement d’Avsola<sup>MC</sup> est inférieur à celui de l’adalimumab selon la posologie des monographies de produit (< 40 kg : différentiel de -13 948 \$ à -24 422 \$; ≥ 40 kg : différentiel de -38 878 \$ à -52 660 \$).
- Advenant que les doses de l’infliximab (Avsola<sup>MC</sup>) soient intensifiées en pratique clinique au-delà de la posologie recommandée dans la monographie de produit, des coûts plus élevés d’Avsola<sup>MC</sup> seraient à prévoir, mais ils resteraient globalement inférieurs aux coûts intensifiés des biosimilaires de l’adalimumab (< 40 kg : différentiel de +8 926 \$ à -53 146 \$; ≥ 40 kg : différentiel de -15 857 \$ à -110 009 \$).
- L’INESSS n’a pas réalisé d’analyse d’impact budgétaire, puisqu’il ne s’attend pas à ce que l’ajout d’une indication reconnue à Avsola<sup>MC</sup> ait sur 3 ans une incidence excédant 10 M\$ sur le budget de la RAMQ.

#### PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Benchimol EI, Kaplan GG, Otley AR, et coll.** Rural and urban residence during early life is associated with risk of inflammatory bowel disease: a population-based inception and birth cohort study. *Am J Gastroenterol* 2017;112(9):1412-22.
- **Coward S, Clement F, et coll.** A29 The rising prevalence of inflammatory bowel disease in Canada: Analysing the past to predict the future. *J Can Assoc Gastroenterol*. 2018;1(Suppl 2):47–8.
- **Day AS, Ledder O, Leach ST, et coll.** Crohn’s and colitis in children and adolescents. *World J Gastroenterol* 2012;18(41):5862-9.
- **Hyams J, Damaraju L, Blank M, et coll.** Induction and maintenance therapy with infliximab for children with moderate to severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10(4):391-9.e1.
- **Kaplan GG, Bernstein CN, et coll.** The Impact of inflammatory bowel disease in Canada 2018: Epidemiology. *J Can Assoc Gastroenterol*. 2019;2(Suppl 1):S6-S16.
- **Kaplan GG, Ng SC.** Understanding and preventing the global increase of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2017;152(2):313-321.e2.
- **Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, et coll.** Management of paediatric ulcerative colitis, part 1: ambulatory care-an evidence-based guideline from european crohn's and colitis organization and european society of paediatric gastroenterology, hepatology and nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;67(2):257-291.

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

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

**DUPIXENT<sup>MC</sup>**

***Dermatite atopique modérée ou grave chez les 6 mois à 11 ans***

**Avis transmis au ministre en novembre 2023**

**Marque de commerce :** Dupixent

**Dénomination commune :** Dupilumab

**Fabricant :** SanofiAven

**Forme :** Solution pour injection sous-cutanée (seringue préremplie)

**Teneurs :** 175 mg/ml (1,14 ml) et 150 mg/ml (2 ml)

### **Inscription – Avec conditions**

---

#### **RECOMMANDATION**

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Dupixent<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments pour le traitement des enfants âgés de 6 mois à 11 ans qui sont atteints de dermatite atopique (DA) modérée à grave, si la condition suivante est respectée.

#### **Condition**

- Médicament d'exception.

#### **Indication reconnue pour le paiement**

L'INESSS recommande de remplacer l'indication de paiement transmise antérieurement ([INESSS 2021](#)) pour le traitement des patients âgés de 6 à 11 ans par la suivante :

- ♦ pour le traitement des enfants âgés de 6 mois à 11 ans atteints d'une forme modérée à grave de dermatite atopique chronique :
  - en présence d'un score égal ou supérieur à 16 sur l'échelle de sévérité de la dermatite atopique (EASI) ou d'une atteinte grave au niveau du visage, de la paume des mains, de la plante des pieds ou de la région génitale;  
et
  - en présence d'un score égal ou supérieur à 8 au questionnaire d'évaluation de la qualité de vie (cDLQI ou IDQoL);  
et
  - en présence d'une atteinte de 10 % ou plus de la surface corporelle, sauf en cas d'atteinte grave au niveau du visage, de la paume des mains, de la plante des pieds ou de la région génitale;  
et
  - lorsque le contrôle de la maladie est insuffisant malgré l'utilisation de traitements topiques comprenant au moins deux corticostéroïdes topiques de puissance moyenne ou élevée et un inhibiteur de la calcineurine topique.

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

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

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

- une amélioration d'au moins 75 % du score EASI par rapport à la valeur de base;  
ou
- une amélioration d'au moins 50 % du score EASI et une diminution d'au moins 5 points au questionnaire cDLQI ou IDQoL par rapport aux valeurs de base;  
ou
- une amélioration importante des lésions au niveau du visage, de la paume des mains, de la plante des pieds ou de la région génitale par rapport à l'évaluation prétraitement, et une diminution d'au moins 5 points au questionnaire cDLQI ou IDQoL par rapport à la valeur de base.

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

Les autorisations pour le dupilumab sont données à raison d'une dose initiale maximale de 600 mg, suivie d'une dose maximale de 300 mg toutes les 2 semaines.

## Évaluation

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

### DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le dupilumab est un anticorps monoclonal recombinant humain de type IgG4 qui inhibe la signalisation de l'interleukine-4 (IL-4) et de l'interleukine-13 (IL-13), cytokines impliquées dans l'inflammation de type 2 (T2). L'inflammation T2 est un des facteurs pathophysiologiques sous-jacents de la DA. Le dupilumab est

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

notamment indiqué « pour le traitement des patients âgés de 6 mois ou plus atteints de dermatite atopique modérée ou grave chez qui la maladie n'est pas adéquatement contrôlée par des traitements topiques sous ordonnance ou quand ces traitements ne sont pas appropriés ». Il s'administre par voie sous-cutanée (S.C.), avec ou sans traitement topique, et la dose est ajustée selon le poids corporel en pédiatrie. Le dupilumab est actuellement inscrit à la section des médicaments d'exception des listes des médicaments pour le traitement d'une forme modérée à grave de DA chez les patients âgés de 12 ans ou plus ainsi que pour le traitement des patients âgés de 6 ans et plus atteints d'asthme grave. Mentionnons que l'INESSS a recommandé en 2021 d'inscrire le dupilumab pour le traitement de la DA grave chez les enfants âgés de 6 à 11 ans ([INESSS 2021](#)); toutefois, le ministre a sursis à sa décision.

Le dupilumab se présente sous forme de seringue préremplie et de stylo auto-injecteur aux teneurs de 200 et 300 mg. Le stylo auto-injecteur est destiné aux adultes et aux adolescents âgés de 12 ans ou plus (Sanofi, 2023).

### CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la 1<sup>re</sup> évaluation du dupilumab par l'INESSS pour le traitement de la DA modérée ou grave chez les enfants âgés de 6 mois à 5 ans. Le fabricant a également demandé la modification de l'indication reconnue pour le paiement qui avait été proposée en 2021 par l'INESSS pour la population âgée de 6 à 11 ans, afin d'inclure les patients souffrant d'une forme modérée de la maladie, lesquels avaient été exclus de l'indication reconnue proposée faute de données portant sur cette population. En effet, l'indication de paiement qui avait été proposée pour cette tranche d'âge ([INESSS 2021](#)) n'inclut que les patients souffrant d'une forme grave de la maladie, puisque la décision se basait principalement sur les résultats de l'étude de phase III LIBERTY AD PEDS (Paller 2020), qui comprenait seulement des enfants atteints de DA grave.

### Bref historique des recommandations de l'INESSS concernant le dupilumab pour le traitement de la DA

|                 |                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 | Dupixent <sup>MC</sup> (dermatite atopique de forme grave – 6 à 11 ans)                                                                                                                                |
| Novembre – 2021 | <a href="#">Inscription – Avec conditions</a><br>Décision du ministre : Surseoir à la décision – 2021-12-15                                                                                            |
|                 | Dupixent <sup>MC</sup> (dermatite atopique de forme modérée à grave – adolescents de 12 ans ou plus)                                                                                                   |
| Juin – 2020     | <a href="#">Inscription – Avec conditions</a><br>Décision du ministre : Inscrire – mai 2021                                                                                                            |
|                 | Dupixent <sup>MC</sup> (dermatite atopique de forme modérée à grave - adultes)                                                                                                                         |
| Avril – 2018    | <a href="#">Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments – Médicament d'exception - A moins que certaines conditions soient respectées</a><br>Décision du ministre : Inscrire – octobre 2019 |

### VALEUR THÉRAPEUTIQUE

#### Contexte de la maladie

Des données récentes ont révélé que la prévalence de la DA dans la population canadienne est de 16,3 % chez les enfants âgés de 6 mois à 5 ans et de 13,3 % chez les enfants de 6 à 11 ans. Parmi ces enfants, environ 30 à 43 % sont atteints d'une forme modérée de DA et moins de 10 % d'une forme grave (Silverberg 2021).

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

La DA est une maladie chronique inflammatoire et hétérogène caractérisée par des éruptions cutanées rouges et prurigineuses, et de la xérose. Des lésions formant des vésicules parfois suintantes, des croûtes ou des fissures peuvent être présentes. Bien que la présentation clinique de la DA chez les enfants soit globalement similaire à celle chez les adultes et les adolescents, les atteintes et leur localisation peuvent varier (Lara-Corrales 2019). Les enfants ont généralement davantage de lésions exsudatives et de lésions situées aux plis de flexion. La DA suit un cours variable, évoluant par poussées durant lesquelles certains patients ont des symptômes plus ou moins fréquents en alternance avec des périodes de rémission, alors que d'autres ne connaissent pas de période de rémission (Weinstein 2020). Son évolution naturelle est hétérogène, certains patients expérimentant une amélioration ou une résolution de la maladie à la fin de l'enfance, alors que chez d'autres, elle persiste à l'âge adulte (Weidinger 2016, Margolis 2014). La DA non contrôlée a un impact direct sur la qualité de vie du patient et de ses proches en raison des démangeaisons importantes et de l'altération du sommeil. De plus, cette condition peut aussi affecter le développement scolaire et les relations interpersonnelles, et causer des problèmes d'ordre psychologique (Weinstein 2020).

Finalement, le développement d'autres maladies atopiques liées à l'inflammation T2 est fréquent chez les enfants atteints de DA, notamment l'asthme et la rhinite allergique – qui touchent 50 à 75 % d'entre eux, et les allergies alimentaires dont souffrent jusqu'à 40 % des patients (Hong 2019). Certaines caractéristiques ont été associées à un risque accru de développer une autre maladie atopique dont une DA persistante grave ayant débuté dans le jeune âge (Maiello 2022). Des hypothèses ont été formulées quant à la possibilité que le dysfonctionnement de la barrière cutanée joue un rôle en permettant l'entrée des allergènes et l'activation subséquente des réponses immunitaires innées et de type 2 (Davidson 2019, Maiello 2022).

### **Prise en charge**

Les traitements utilisés ont pour but de réduire les symptômes, dont le prurit, les exacerbations et les risques de surinfection. La prise en charge de la DA repose sur l'emploi de mesures non pharmacologiques (p. ex. l'évitement d'irritants et l'application d'émollients) ainsi que sur l'utilisation topique de corticostéroïdes, d'inhibiteurs de la calcineurine ou du crisaborole (non inscrit sur les listes des médicaments). Les corticostéroïdes topiques de puissance élevée et très élevée ne sont généralement pas recommandés chez les enfants (Wollenberg 2020, Wollenberg 2018, Galli 2016).

Chez les patients ne répondant pas aux traitements topiques, des traitements systémiques non spécifiques tels que des corticostéroïdes oraux et des immunosuppresseurs peuvent être envisagés en dernier recours (Totri 2017). Cependant, leur utilisation est généralement restreinte dans la population pédiatrique en raison de leur toxicité cumulative et du faible niveau de preuve des données documentant leur efficacité. De fait, les immunosuppresseurs systémiques, tels la cyclosporine et le méthotrexate, ne sont pas approuvés pour cette indication au Canada et ils ont été associés notamment à la myélotoxicité, la néphrotoxicité, l'hépatotoxicité, un risque de cancer et des troubles gastro-intestinaux (Wollenberg 2018). Quant aux corticostéroïdes oraux, telle la prednisone, leur utilisation à long terme peut entraîner de nombreux effets indésirables, dont le syndrome de Cushing et des retards de croissance (Lansang 2019). Pour ces raisons, l'utilisation de ces traitements systémiques peut nécessiter des suivis spécifiques. En ce qui concerne la photothérapie, des défis pratiques et des données limitées sur son utilisation chez les enfants atteints de DA font qu'elle n'est généralement pas envisagée chez les enfants prépubères, bien qu'elle ne soit pas contre-indiquée (Wollenberg 2020).

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

Le dupilumab est le 1<sup>er</sup> agent biologique indiqué pour le traitement de la DA modérée ou grave chez les enfants, à partir de l'âge de 6 mois.

### Besoin de santé

Pour les enfants atteints de DA modérée ou grave qui ne répondent pas aux traitements topiques, les options thérapeutiques sont limitées. Bien que des traitements systémiques non spécifiques inscrits sur les listes puissent être utilisés en pratique afin de contrôler les symptômes de la DA, ils sont associés à des effets indésirables non négligeables. Il existe donc un besoin d'options de traitements supplémentaires à l'efficacité démontrée et au profil d'innocuité favorable pour une utilisation à long terme.

### Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude LIBERTY AD-Preschool partie B (Paller 2022c, Paller 2023a) est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Des données provenant de l'étude à long terme LIBERTY AD-PED-OLE (Blauvelt 2022, Cork 2023, Paller 2023b, Paller 2022b, Siegfried 2023) ont également été considérées.

#### Étude LIBERTY AD-Preschool partie B

Il s'agit d'un essai de phase III, à répartition aléatoire et à double insu qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du dupilumab à celles d'un placebo, tous 2 en combinaison avec un corticostéroïde topique de faible puissance. Il a été réalisé sur 162 patients ayant eu un diagnostic de DA modérée ou grave. Pour y être admis, les patients devaient être âgés de 6 mois à 5 ans, avoir eu une réponse inadéquate à un traitement topique par des corticostéroïdes dans les 6 mois précédents, avoir un score initial d'au moins 3 points sur l'échelle d'évaluation globale réalisée par l'investigateur (*Investigator's Global Assessment*, IGA), d'au moins 16 points sur l'échelle d'évaluation de la gravité de la DA (*Eczema Area and Severity Index*, EASI) et d'au moins 4 points sur l'échelle *Peak Pruritus Numeric Rating Scale* (PP-NRS) pour le prurit. De plus, la maladie devait toucher au moins 10 % de la surface corporelle. Un maximum de 40 patients avec un score IGA de 3 pouvaient être admis dans l'étude. Parmi les critères d'exclusion d'intérêt figurent le traitement antérieur par le dupilumab ainsi qu'un poids corporel inférieur à 5 kg ou supérieur à 30 kg.

La répartition aléatoire a été réalisée avec stratification selon le poids ( $\geq 5$  kg à  $< 15$  kg ou  $\geq 15$  kg à  $< 30$  kg), le score IGA (3 ou 4) et la région (Amérique du Nord ou Europe). Les patients ont été répartis en 2 groupes, selon un ratio 1:1, pour recevoir par voie S.C. toutes les 4 semaines le dupilumab (200 mg pour les patients avec un poids  $\geq 5$  kg à  $< 15$  kg ou 300 mg pour les patients avec un poids  $\geq 15$  kg à  $< 30$  kg) ou le placebo (le volume du placebo était apparié à celui de la dose de dupilumab correspondante). Un traitement topique de corticostéroïde de puissance faible (hydrocortisone 1 % [HC 1 %]) 1 fois par jour et d'un émollient 2 fois par jour était également appliqué. Il devait débuter 7 jours avant la répartition et poursuivi tout au long de l'étude. Pour être admis dans l'étude, un minimum de 11 applications d'émollient devaient avoir été faites dans la semaine précédant la visite d'admission. Lorsqu'un score IGA  $\leq 2$  était atteint, la fréquence d'application de l'HC 1 % devait être ramenée à 3 fois par semaine, puis cessée lorsque IGA = 0.

Les traitements systémiques immunomodulateurs, les corticostéroïdes topiques de puissance modérée ou supérieure, le crisaborole et les inhibiteurs topiques de la calcineurine n'étaient pas permis, mais

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

pouvaient être utilisés comme traitements de secours à la discrétion de l'investigateur après le jour 14 en cas d'aggravation de la maladie (définie par un score IGA  $\geq 3$  ou des symptômes de DA intolérables). Si le traitement de secours était topique, les patients pouvaient poursuivre l'étude. Si le traitement de secours était systémique, les patients devaient quitter l'étude.

Pour les États-Unis, le paramètre principal d'efficacité est la proportion de patients ayant obtenu un score de 0 (disparition totale des lésions) ou 1 (quasi-disparition des lésions) sur l'échelle IGA (réponse IGA) à la semaine 16. Pour l'Europe, la proportion de patients ayant atteint une réponse IGA ainsi que la proportion de patients ayant atteint une diminution du score EASI  $\geq 75\%$  (réponse EASI-75) à la semaine 16 par rapport à la valeur initiale étaient évaluées en tant que coparamètres principaux. Les paramètres secondaires, tous évalués à la semaine 16 par rapport à la valeur initiale, incluent notamment le pourcentage de variation du score EASI et de la moyenne quotidienne sur 7 jours du score PP-NRS, la diminution de 4 points du score PP-NRS (réponse PP-NRS4) ainsi que les variations des scores de qualité de vie *Children's Dermatology Life Quality Index* (cDLQI) et *Infant's Dermatology Quality of Life Index* (IDQoL). Le plan statistique permet de contrôler l'inflation du risque alpha pour le paramètre principal ou les coparamètres principaux ainsi que les paramètres secondaires selon une analyse hiérarchique prédéfinie. Les principaux résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau suivant.

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

### Principaux résultats d'efficacité de l'étude AD-Preschool (Paller 2022c)

| Paramètre d'évaluation<br>(à la semaine 16)                 | Dupixent <sup>a</sup><br>(n = 83) | Placebo <sup>b</sup><br>(n = 79) | Différence (IC95 %) valeur p                     |
|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------------------|
| Score IGA de 0 ou 1 <sup>c,d,e</sup>                        | 28 %                              | 4 %                              | 24 % (13 à 34)<br>< 0,0001 <sup>f</sup>          |
| Réponse EASI-75 <sup>c,g,h</sup>                            | 53 %                              | 11 %                             | 42 % (29 à 55)<br>< 0,0001 <sup>f</sup>          |
| Variation du score EASI (en pourcentage) <sup>c,h,i</sup>   | -70,0 %                           | -19,6 %                          | -50,4 % (-62,4 à -38,4)<br>< 0,0001 <sup>f</sup> |
| Variation du score PP-NRS (en pourcentage) <sup>c,i,j</sup> | -49,4 %                           | -2,2 %                           | -47,1 % (-59,5 à -34,8)<br>< 0,0001 <sup>f</sup> |
| Amélioration ≥ 4 points du score PP-NRS <sup>c,j,k</sup>    | 48 %                              | 9 %                              | 39 % (26 à 52)<br>< 0,0001 <sup>f</sup>          |
| Variation du score cDLQI <sup>k,l</sup>                     | n = 47<br>-10,0                   | n = 38<br>-2,5                   | -7,5 (-10,3 à -4,8)<br>< 0,0001 <sup>f</sup>     |
| Variation du score IDQoL <sup>k,m</sup>                     | n = 36<br>-10,9                   | n = 41<br>-2,0                   | -9,0 (-11,7 à -6,2)<br>< 0,0001 <sup>f</sup>     |

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %.

- a Les résultats présentés regroupent les données de tous les patients ayant reçu le dupilumab, quel que soit leur poids. Les patients pesant moins de 15 kg ont reçu 200 mg toutes les 4 semaines alors que ceux pesant 15 kg et plus ont reçu 300 mg toutes les 4 semaines.
- b Les résultats présentés regroupent les données de tous les patients ayant reçu un placebo. Le volume administré a été apparié à celui de la dose de dupilumab correspondante.
- c Résultats exprimés en proportion de patients.
- d Paramètre principal d'évaluation pour l'Amérique ou coparamètre principal d'évaluation pour l'Europe et les marchés reliés.
- e L'*investigator's Global Assessment* (IGA) est une évaluation de la gravité de la maladie (échelle de 5 points, soit de 0 à 4). La réponse est définie par l'atteinte d'un score de 0 (élimination complète des lésions) ou de 1 (quasi-élimination des lésions).
- f Résultat statistiquement significatif.
- g Coparamètre principal pour l'Europe et les marchés reliés et paramètre secondaire clé pour l'Amérique.
- h L'*Eczema Area and Severity Index* (EASI) est une échelle d'évaluation de la gravité des lésions et de la surface corporelle atteinte, dont le score varie de 0 à 72. La réponse EASI-75 correspond à une amélioration de ce score d'au moins 75 %.
- i Paramètre secondaire clé d'évaluation pour lequel le seuil de signification statistique a été ajusté pour tenir compte de la multiplicité des tests.
- j Le *Peak Pruritus Numerical Rating Scale* (PP-NRS) est une échelle d'évaluation numérique réalisée par le soignant, qui évalue l'intensité du prurit du patient. Le score obtenu varie de 0 (absence de prurit) à 10 (pire prurit imaginable).
- k Paramètre secondaire d'évaluation pour lequel le seuil de signification statistique a été ajusté pour tenir compte de la multiplicité des tests.
- l Le *Children's Dermatology Life Quality Index* (cDLQI) est un questionnaire visant à évaluer la qualité de vie chez les moins de 16 ans. Le score obtenu varie de 0 à 30, la valeur la plus élevée correspondant à l'atteinte la plus grave.
- m L'*Infant's Dermatology Quality of Life Index* (IDQoL) est un questionnaire visant à évaluer la qualité de vie chez les enfants de moins de 4 ans. Le score obtenu varie de 0 à 30, la valeur la plus élevée correspondant à l'atteinte la plus grave.

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

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique.
- Les risques de biais de sélection, de détection et d'attrition sont considérés comme faibles.
- La répartition aléatoire a été réalisée avec stratification selon des éléments cliniquement pertinents, notamment les scores IGA et le poids. Les caractéristiques initiales des patients sont généralement bien équilibrées entre les groupes.
- Les paramètres d'évaluation choisis sont considérés comme cliniquement pertinents.

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

- Le plan statistique est adéquat pour apprécier les paramètres d'évaluation considérés comme cliniquement importants.

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

- Les patients étaient âgés en moyenne de 4 ans avec une majorité de garçons (61 %) caucasiens (69 %). À l'inclusion, 51 patients (31 %) avaient un poids de 5 à moins de 15 kg et 111 patients (69 %) avaient un poids de 15 à 30 kg. Seuls 11 patients (7 %) avaient moins de 2 ans et 37 patients (23 %) avaient un score IGA de 3. En moyenne, le score EASI était de 34,1, le score PP-NRS, de 7,6, le pourcentage de surface corporelle atteinte, de 58,4 %, le score cDLQI, de 17,6 et le score IDQoL, de 17,2. Pour ce qui est des comorbidités, 81 % avaient au moins 1 autre condition atopique, dont 68 %, des allergies alimentaires, 44 %, une rhinite allergique et 26 %, de l'asthme. Parmi les patients, 19 % avaient déjà utilisé des corticostéroïdes oraux et 16 %, des immunomodulateurs oraux tels que le méthotrexate.
- La population étudiée est somme toute représentative de celle traitée au Québec à ce stade de la maladie.
- En ce qui a trait au traitement comparateur, le choix d'un placebo est adéquat. Bien que des corticostéroïdes topiques plus puissants puissent être utilisés en pratique, l'utilisation de l'hydrocortisone 1 % et d'un émollient représente bien le traitement de fond chez cette tranche d'âge, selon les cliniciens consultés.

Les résultats obtenus après 16 semaines de traitement démontrent que le dupilumab est statistiquement plus efficace que le placebo chez des enfants de 6 mois à 5 ans atteints d'une DA modérée ou grave. En effet, la différence entre les groupes quant à la proportion de patients ayant atteint l'ensemble des paramètres ajustés pour tenir compte de la multiplicité est statistiquement significative, entre autres pour les réponses IGA et EASI-75, la variation des scores EASI et PP-NRS en pourcentage, ainsi que pour la réponse PP-NRS4. De plus, bien que de nature descriptive, une réduction plus importante de la surface corporelle atteinte a été obtenue chez les patients ayant reçu le dupilumab (- 35,0 %) comparativement à ceux ayant reçu le placebo (-10,7 %), ce qui est cohérent avec les réponses IGA et EASI obtenues.

Les résultats d'analyse de sous-groupes exploratoires selon la gravité de la maladie (analyse selon le score EASI de base [ $< 25$  ou  $\geq 25$ ], le score PP-NRS [ $< 7$  ou  $\geq 7$ ], le pourcentage de surface corporelle atteinte [ $< 50$  % ou  $\geq 50$  %] et le score IGA [3 ou 4]), l'ethnicité, l'âge au début de la maladie, le poids, la région (Amérique du Nord ou Europe), l'usage antérieur d'immunosuppresseurs et l'historique d'autres maladies atopiques corroborent ceux de l'analyse principale pour l'atteinte d'une réponse IGA et d'une réponse EASI-75 ainsi que pour la variation du score EASI et du score PP-NRS et à la semaine 16.

À noter qu'une analyse de sous-groupe selon l'origine ethnique (caucasienne, afro-américaine et autres) suggère une ampleur d'effet plus faible chez les personnes d'origine afro-américaine (réponse IGA et EASI-75). Cependant, ces résultats sont à interpréter avec précaution vu le faible nombre de patients dans ce groupe.

Une analyse de sous-groupe selon l'âge (6 mois à  $< 2$  ans ou  $\geq 2$  ans) a également été faite, mais comme seuls 11 enfants inclus dans l'étude avaient moins de 2 ans, les résultats ne sont pas concluants.

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

Durant les 16 semaines de l'étude, 16 patients du groupe dupilumab (19 %) ont eu recours à au moins 1 médication de secours, comparativement à 49 patients (63 %) du groupe placebo. La majorité des traitements de secours ont été des corticostéroïdes topiques alors que 1 et 3 % des patients ont reçu des corticostéroïdes systémiques dans les groupes dupilumab et placebo, respectivement. L'utilisation moyenne de corticostéroïdes de puissance faible chaque semaine a été moindre chez les patients ayant reçu le dupilumab (10,5 g) comparativement aux patients ayant reçu le placebo (13,4 g); cependant, cette différence n'est pas significative ( $p = 0,1$ ). L'utilisation hebdomadaire moyenne de corticostéroïdes de puissance modérée à élevée a été moindre chez les patients ayant reçu le dupilumab (3,0 g) comparativement aux patients ayant reçu le placebo (6,1 g) ( $p = 0,046$ ). À noter que cette dernière analyse n'était pas prévue au protocole. Une analyse de sensibilité a montré que l'utilisation ou non d'un traitement de secours semble avoir eu peu d'effet sur l'atteinte des co-objectifs principaux.

En ce qui a trait à l'innocuité, l'incidence des effets indésirables (EI) dans le groupe dupilumab est inférieure à celle observée dans le groupe placebo (64 % contre 74 %), alors que celle des EI liés aux traitements est un peu plus élevée dans le groupe dupilumab que dans le groupe placebo (11 % contre 6 %). D'intérêt, l'incidence des conjonctivites est supérieure dans le groupe dupilumab en comparaison du placebo (4 % contre 0) alors que la survenue d'infections cutanées (hormis les infections herpétiques) est inférieure dans le groupe dupilumab (12 contre 24 %). Deux des infections cutanées du groupe placebo ont été considérées comme graves. L'incidence des infections causées par l'herpès virus a été similaire entre les groupes dupilumab et placebo (6 % contre 5 %) et 1 seul cas d'eczéma herpétique a été rapporté, chez un patient du groupe placebo. Tous les cas de conjonctivites étaient bénins et se sont résolus. Peu d'EI graves ont été rapportés, et ils l'ont tous été dans le groupe placebo (5 %). Deux arrêts définitifs du traitement liés aux EI ont été rapportés, en raison d'une exacerbation de la DA chez un patient du groupe dupilumab et de cauchemars dus aux analyses sanguines chez un patient du groupe placebo. Les réactions aux sites d'injections ont été rares, soit 2 % et 3 % dans les groupes dupilumab et placebo, respectivement. Une augmentation transitoire de la moyenne des éosinophiles a été observée chez les patients du groupe dupilumab à la semaine 4, avec un retour à la normale à la semaine 16 et sans conséquence clinique, et il n'y a pas eu de changement cliniquement significatif dans les paramètres hématologiques et biochimiques.

En général, le profil d'innocuité a été similaire entre les 2 sous-groupes de patients selon le poids ( $\geq 5$  à  $< 15$  kg ou  $\geq 15$  à  $< 30$  kg) et entre les 2 sous-groupes d'âge ( $\geq 6$  mois à  $< 2$  ans ou  $\geq 2$  ans), mais rappelons que seuls 11 enfants de moins de 2 ans étaient inclus.

Plusieurs paramètres secondaires ajustés pour tenir compte de la multiplicité ont évalué la qualité de vie des enfants et de leurs soignants dans l'étude LIBERTY-AD-Preschool. Parmi ceux-ci, on retrouve des questionnaires validés analysant soit la qualité de vie des patients cDLQ<sub>i</sub> et sa variation IDQoL pour les enfants de moins de 4 ans, soit la qualité de vie de la famille (*Dermatitis Family Index*). Des questionnaires portant sur le sommeil et la douleur cutanée ont également été remplis par les participants et/ou leurs aidants; cependant, ces questionnaires n'ont pas été validés cliniquement. Pour tous les paramètres évalués, les valeurs de base étaient similaires entre les 2 groupes et la variation a été statistiquement significative en faveur du dupilumab en comparaison du placebo ( $p < 0,0001$ ) à la semaine 16. Par ailleurs, une différence de plus de 6 points sur les scores cDLQ<sub>i</sub> et IDQoL, définie comme la différence minimale cliniquement significative pour les patients pédiatriques souffrants de DA grave (Simpson 2021, Paller 2022a), a été atteinte entre les patients du groupe dupilumab et ceux du groupe placebo. D'intérêt, le

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

nombre de jours de travail manqués a été inférieur chez les parents du groupe dupilumab (2,49) en comparaison de ceux du groupe placebo (5,05). Ainsi, la qualité de vie des patients et de leur famille semble améliorée par le traitement au dupilumab en comparaison du placebo.

#### LIBERTY AD-PED-OLE

Les résultats intermédiaires de la phase de prolongation LIBERTY AD-PED-OLE, qui inclut des patients de moins de 18 ans souffrant de DA modérée ou grave ayant participé aux études pédiatriques de phase 2 et 3 et au cours de laquelle tous les participants recevaient le dupilumab, ont également été appréciés (Blauvelt 2022, Cork 2023, Paller 2023b, Paller 2022b, Siegfried 2023).

Bien que ces données soient préliminaires et qu'il n'y ait pas de groupe témoin ni d'analyse statistique, les résultats suggèrent que, chez les enfants âgés de 6 mois à 5 ans atteints de DA modérée à grave, le bénéfice clinique apporté à la semaine 16 se maintient jusqu'à la semaine 104. De plus, le profil d'innocuité après 1 an est similaire à celui observé dans l'étude LIBERTY-AD-Preschool partie B. Au moment de la collecte de données chez les 180 enfants inclus âgés de 6 mois à 5 ans, la moyenne d'âge était de ■ ans et 19 patients étaient âgés de moins de 2 ans. Environ les 2/3 des patients étaient d'origine caucasienne et de sexe masculin. Un peu moins de la moitié des enfants avaient été exposés durant 26 à 52 semaines et la majorité, durant plus de 52 semaines (Paller 2022b).

#### **Perspective du patient**

Au cours de l'évaluation, l'INESSS a reçu 2 communications d'associations de patients, l'une provenant d'Eczéma Québec, l'autre adressée conjointement par la Société canadienne de l'eczéma et de l'Alliance canadienne des patients en dermatologie.

Les informations soumises rapportent notamment les témoignages et résultats de sondages et de groupes de discussion de parents d'enfants et d'adultes atteints de DA, dont certains ont participé à des essais cliniques avec le dupilumab ou reçoivent actuellement ce médicament. Plus de 3 000 réponses aux sondages ont été recueillies.

Il est rapporté que la DA a de nombreuses conséquences, entre autres, sur la qualité de vie des enfants et de leurs proches, la vie scolaire, les relations interpersonnelles, l'estime de soi et la capacité à faire de l'activité physique, ainsi que sur les loisirs et le sommeil. La maladie peut entraîner de l'anxiété et des symptômes dépressifs, autant chez les patients que chez leurs aidants. Les aidants ont signalé que l'affection causait un lourd fardeau et était très pénible sur le plan émotionnel, pour eux ainsi que pour toute la famille. Il est courant qu'ils ressentent culpabilité, frustration, colère et tristesse. Les proches des enfants de moins de 6 ans sont confrontés à des défis uniques, puisque l'obstacle de communication avec les jeunes enfants peut rendre difficile la gestion de leur inconfort et de leur détresse.

Une insatisfaction quant aux traitements actuellement offerts a été mentionnée en raison de leur efficacité limitée. La routine associée à l'application des traitements topiques prend beaucoup de temps, et les émoullients ne sont pas remboursés par les assurances, ce qui peut entraîner des frais non négligeables pour les familles. Des rechutes ont été signalées après l'arrêt des traitements topiques et, bien que la photothérapie puisse être envisagée, elle est difficilement réalisable chez de très jeunes enfants et il est rapporté que son accessibilité au Canada est limitée. Pour ce qui est des traitements

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

systémiques par des immunomodulateurs classiques, ils causent de nombreux effets indésirables et leur efficacité est partielle.

Le dupilumab s'est avéré efficace en entraînant la disparition complète ou quasi complète des lésions chez la majorité des patients en ayant fait l'essai. Les parents ou aidants d'enfants ont rapporté un effet positif significatif sur la vie des enfants, avec une amélioration de leur sommeil, de leur humeur, de leur concentration à l'école, de leurs relations sociales et de leur capacité à faire de l'activité physique. Les aidants et les patients mentionnent que la fréquence d'injection du dupilumab, soit toutes les 2 ou 4 semaines, représente un répit apprécié par rapport aux traitements quotidiens. Par ailleurs, le traitement a été bien toléré et peu d'effets indésirables ont été rapportés.

### **Perspective du clinicien**

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu 4 communications de dermatologues travaillant avec une clientèle pédiatrique. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent aussi de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Selon les cliniciens, une DA non contrôlée, qu'elle soit modérée ou grave, a des répercussions encore plus grandes en pédiatrie que chez les adultes, car les jeunes enfants sont freinés dans leurs activités par la douleur et les difficultés de sommeil causées par les démangeaisons nuisent à leur croissance et à leurs apprentissages, en plus d'avoir des répercussions sur la qualité de vie de toute la famille. De plus, ces enfants sont fréquemment exposés à la saleté et aux microbes dans leurs jeux et leur environnement, et, par conséquent, sujets à développer des surinfections cutanées, ce qui entraîne la prise d'antibiotiques, parfois même une hospitalisation.

Les cliniciens considèrent que les résultats de l'étude pivot, évaluant l'efficacité du dupilumab chez les enfants de 6 mois à 5 ans atteints de DA modérée à grave, sont cliniquement significatifs. En se basant sur leur expérience clinique de ce médicament, ils ont dit prévoir une efficacité similaire, voire supérieure, en contexte de vie réelle. Pour les enfants de 6 à 11 ans, l'efficacité du dupilumab a été démontrée chez les enfants atteints de DA de forme grave seulement. Bien que pour cette tranche d'âge il n'y ait pas de données cliniques concernant ceux atteints d'une forme modérée de la maladie, les cliniciens mentionnent n'avoir aucun doute sur l'efficacité du dupilumab pour la forme modérée de DA à travers les âges. En effet, des données cliniques appuient l'efficacité du dupilumab pour le traitement de la DA modérée chez les 6 mois à 5 ans ainsi que chez les adolescents et les adultes, et, selon les cliniciens, il n'y a aucune raison pathophysiologique que cette efficacité ne s'exerce pas chez les enfants de 6 à 11 ans.

Les cliniciens ont déclaré que le dupilumab est le traitement systémique qui serait le plus sécuritaire en pédiatrie et que son profil d'innocuité est rassurant, et favorable en comparaison des immunosuppresseurs oraux. Ils n'appréhendent pas de risque lié à long terme à l'utilisation du dupilumab et ne sont donc pas préoccupés par l'idée d'instaurer ce traitement à un jeune âge (6 mois). La seule inquiétude, selon eux, concernerait d'éventuelles infections parasitaires, qui sont très rares dans le contexte québécois. Au contraire, les cliniciens estiment que la réparation de la barrière cutanée devrait diminuer les risques d'infection et de surinfection de la peau. Par ailleurs, selon les cliniciens, l'inhibition de l'inflammation T2 ne devrait pas réduire la réponse aux vaccins et ils préconisent de suivre le calendrier de vaccination prévu selon l'âge. Bien que leur administration soit contre-indiquée dans la monographie

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

compte tenu du manque de données à ce sujet, ils ne voient pas de risque à l'utilisation de vaccins atténués (vivants) pendant le traitement au dupilumab si ces derniers s'avèrent nécessaires.

Selon les cliniciens consultés, le dupilumab influence positivement la qualité de vie des enfants et de leur famille. Le score DLQI ajusté selon l'âge présenté dans l'étude pivot est utilisé en pratique clinique. Ils mentionnent que le dupilumab agit particulièrement vite sur le prurit, et permet un meilleur sommeil à toute la famille en quelques semaines. De plus, le dupilumab réduit le temps passé à prendre soin de la peau de l'enfant, ce qui facilite la routine familiale quotidienne.

Contrairement à celle des adolescents et des adultes, la DA de certains jeunes enfants a tendance à s'améliorer, voir à disparaître avec le temps; toutefois, cela est rare en cas de DA grave. À l'heure actuelle, aucun facteur prédictif permettant de savoir quels enfants verront leur DA s'améliorer n'est connu. Les cliniciens ont rapporté s'interroger sur la durée de traitement du dupilumab lorsqu'il est instauré chez les enfants, et ils soulignent que des données cliniques à plus long terme devraient mieux les guider à cet égard dans le futur. Avant d'envisager une pause thérapeutique ou un espacement des doses du dupilumab, ils attendraient que la peau du patient soit parfaitement saine depuis au moins un an. Selon eux, les espacements de doses (p. ex. 1 injection toutes les 8 semaines au lieu de toutes les 4 semaines) sont beaucoup plus probables en pratique que les pauses thérapeutiques, car elles permettraient un retour à la posologie usuelle plus facilement advenant une dégradation de la condition du patient. Ils rapportent également que, vu la nature injectable du dupilumab, la famille et les patients demandent eux-mêmes d'espacer les doses ou de cesser le médicament lorsque la DA est contrôlée depuis un certain temps.

### **Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique**

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, ainsi que des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur la valeur thérapeutique :

- La prévalence de la DA dans la population canadienne serait de 16,3 % chez les enfants âgés de 6 mois à moins de 6 ans et de 13,3 % chez les enfants de 6 à moins de 12 ans. Parmi ces enfants, environ 30 à 43 % sont atteints d'une forme modérée de DA et moins de 10 % d'une forme grave. Selon les cliniciens, environ 20 % des patients pédiatriques atteints de DA seraient admissibles à un traitement systémique.
- Peu d'options de traitement systémiques sont actuellement offertes pour les enfants âgés de moins de 12 ans ne répondant pas aux traitements topiques. Les immunosuppresseurs oraux ne sont pas homologués pour cette indication au Canada et ils peuvent entraîner des effets indésirables sérieux. En cas de crise, les corticostéroïdes oraux sont utilisés, mais seulement sur une courte période. Il existe donc un besoin d'options de traitements supplémentaires à l'efficacité démontrée et au profil d'innocuité favorable pour une utilisation à long terme.
- L'étude LIBERTY AD-Preschool, de bonne qualité méthodologique, démontre que chez les enfants de 6 mois à 5 ans, le dupilumab en combinaison avec un corticostéroïde topique est plus efficace que le placebo à 16 semaines pour le traitement de la DA modérée à grave, y compris pour le soulagement du prurit. L'efficacité semble se maintenir à long terme. De plus, le dupilumab se distingue statistiquement et cliniquement du placebo pour améliorer la qualité de vie, autant pour le patient que pour sa famille.

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

- Compte tenu des résultats positifs obtenus chez les patients de 6 mois à 5 ans, les patients adolescents et les adultes atteints de DA modérée, les cliniciens n'ont aucun doute que le dupilumab est également efficace chez la population âgée de 6 ans à 11 ans souffrant de DA modérée, et ce, malgré l'absence de données cliniques spécifiques à cette population.
- Le dupilumab est bien toléré. Les cliniciens jugent son profil d'innocuité favorable en comparaison des traitements immunomodulateurs classiques et n'appréhendent pas de risque lié à son utilisation à long terme.

#### **Délibération sur la valeur thérapeutique**

Les membres du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique du dupilumab est reconnue pour le traitement de la dermatite atopique modérée à grave chez les enfants de 6 mois à 11 ans.

#### **Motifs de la position unanime**

- Les membres sont d'avis que l'étude LIBERTY-AD-Preschool permet de reconnaître que le dupilumab est plus efficace qu'un placebo pour le traitement de la DA modérée à grave chez les enfants de 6 mois à 5 ans, y compris pour l'amélioration du prurit et pour l'amélioration de la qualité de vie autant chez les enfants que chez leurs familles.
- Les membres sont rassurés par les résultats d'innocuité et par leur concordance avec ceux obtenus chez les autres groupes d'âge.
- Compte tenu des résultats d'efficacité obtenus chez les patients plus jeunes et plus âgés souffrants de DA modérée, les membres croient que ces résultats peuvent être extrapolés à la population âgée de 6 à 11 ans. Ainsi, bien qu'il n'y ait pas de données cliniques ayant évalué spécifiquement l'efficacité et l'innocuité du dupilumab chez les enfants de 6 à 11 ans atteints de DA modérée, les membres sont d'avis d'élargir l'indication du dupilumab aux enfants de moins de 12 ans souffrant de DA modérée à grave.
- Les membres reconnaissent le besoin de nouvelles options thérapeutiques systémiques pour le traitement de la DA modérée à grave chez les enfants. Ils sont d'avis que le dupilumab représenterait une option de traitement systémique efficace et sécuritaire pour le traitement de la DA modérée à grave chez les enfants de 6 mois à 11 ans.

#### **JUSTESSE DU PRIX**

Le coût d'acquisition du Dupixent<sup>MC</sup> pour le traitement des patients âgés de 6 mois à 11 ans atteints de DA modérée à grave se trouve dans le tableau suivant.

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

## Coût d'acquisition de Dupixent<sup>MC</sup>

| Médicament                                        | Posologie considérée <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                        | Prix unitaire <sup>b</sup>           | Coût d'acquisition du traitement par année <sup>c</sup>                                            |
|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dupilumab,<br>Sol. Inj.<br>Dupixent <sup>MC</sup> | <u>6 mois à 5 ans</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>5 à 14 kg : 200 mg toutes les 4 semaines</li> <li>15 à 29 kg : 300 mg toutes les 4 semaines</li> </ul>                                                                                                                                      | 938,36 \$/seringue de 200 mg/1,14 ml | <u>6 mois à 5 ans</u> : 12 199 \$                                                                  |
|                                                   | <u>6 ans à 11 ans</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>15 à 29 kg : 600 mg la semaine 0, puis 300 mg toutes les 4 semaines</li> <li>30 à 59 kg : 400 mg la semaine 0, puis 200 mg toutes les 2 semaines</li> <li>60 kg et plus : 600 mg la semaine 0, puis 300 mg toutes les 2 semaines</li> </ul> | 938,36 \$/seringue de 300 mg/2 ml    | <u>6 ans à moins de 12 ans</u> : 25 336 \$ (1 <sup>re</sup> année)<br>24 397 \$ (années suivantes) |

Sol. Inj : Solution injectable.

a La posologie considérée est celle recommandée dans la monographie de produit.

b Il s'agit du prix de vente garanti soumis par le fabricant.

c Ce calcul tient compte d'une utilisation parfaite des médicaments. Il exclut toutefois le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste, le cas échéant.

Notons que le dupilumab a précédemment fait l'objet d'ententes d'inscription confidentielles ([Rapport annuel de la RAMQ](#)).

### RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Deux analyses ont été réalisées pour évaluer l'efficacité du dupilumab. La première l'évalue dans la population âgée de 6 mois à 5 ans atteinte de DA modérée à grave, tandis que la seconde l'évalue dans la population âgée de 6 à 11 ans atteinte de DA modérée uniquement. Rappelons que l'efficacité du dupilumab pour le traitement de la DA grave chez une population âgée de 6 à 11 ans a déjà fait l'objet d'une évaluation (INESSS, 2021).

#### Enfants âgés de 6 mois à 5 ans – DA modérée à grave

L'évaluation de l'efficacité du dupilumab par l'INESSS pour cette population repose sur l'examen d'une étude pharmacoéconomique soumise par le fabricant. Les principales caractéristiques de l'analyse de l'INESSS, les modifications effectuées, les limites relevées ainsi que les résultats obtenus se trouvent ci-dessous.

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

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

|                                                  |                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Type d'analyse</b>                            | Coût-utilité selon une approche probabiliste                                                                                                                                                                                              |
| <b>Population ciblée</b>                         | Enfants âgés de 6 mois à 5 ans atteints de dermatite atopique modérée à grave                                                                                                                                                             |
| <b>Traitements comparés</b>                      | Dupilumab + CST comparativement aux CST seuls                                                                                                                                                                                             |
| <b>Perspective de l'analyse retenue</b>          | Sociétale                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Horizon temporel</b>                          | 5 ans                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Modèle et modélisation</b>                    | <p><b>Représentation adaptée de l'arbre décisionnel et du modèle de Markov soumis</b></p> <p><b>LÉGENDE</b><br/>DA : Dermate atopique<br/>MSS : Meilleurs soins de soutien</p> <p><b>LÉGENDE</b><br/>MSS : Meilleurs soins de soutien</p> |
| <b>Principales sources des données cliniques</b> | Étude de phase III LIBERTY AD-PRESCHOOL (efficacité, innocuité)<br>CHRONOS (utilité)                                                                                                                                                      |
| <b>Coûts considérés</b>                          | D'acquisition, associés à une poussée inflammatoire, d'administration, de gestion des effets indésirables, indirects et de perte de productivité, coût de suivi.                                                                          |

CST : Corticostéroïdes topiques.

## Principales modifications effectuées par l'INESSS

- Horizon temporel : Un horizon de 5 ans, au lieu d'un horizon à vie, a été retenu par l'INESSS. Cet horizon est plus adapté compte tenu de l'évolution naturelle de la DA déclarée dans la population en bas âge pour qui l'exposition à un traitement systémique pourrait être limitée dans le temps.

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

- **Durée de traitement (dupilumab) :** Un espacement de dose pourrait être envisagé selon les cliniciens chez une partie des patients dont la rémission cutanée est atteinte depuis un certain temps. Il subsiste une incertitude quant au moment réel de l'atteinte de cette rémission ainsi qu'à la proportion de patients concernées. Ainsi, l'analyse explore 2 scénarios. Le premier tient compte d'une utilisation en continu du traitement, selon la posologie recommandée dans la monographie de produit, sur l'ensemble de l'horizon temporel, le second considère que les patients sont traités au minimum 2 années en continu, puis qu'un espacement de dose (une administration tous les 2 mois) est appliqué à partir de la 3<sup>e</sup> année pour tous les patients atteints d'une forme modérée, et ce, pour le reste de l'horizon temporel.
- **Utilisation des ressources :** Les cliniciens consultés estimaient assez similaire l'utilisation des ressources entre la population pédiatrique et adolescente, de même qu'entre les degrés de sévérité. Ainsi, comme retenu lors des évaluations précédentes du dupilumab, l'INESSS a réajusté l'ensemble de l'utilisation de ces ressources.
- **Perte de productivité :** Afin d'éviter la surestimation des heures de travail perdues dans un contexte de vie réelle, la perte de productivité des proches aidants a été estimée à partir des fréquences de visites annuelles tirées de la pratique clinique plutôt qu'à partir des études cliniques.

### Principales limites relevées par l'INESSS

- **Définition d'un répondant :** Dans l'analyse pharmacoéconomique du fabricant, ainsi que dans celle de l'INESSS, la réponse au traitement est définie exclusivement par une amélioration d'au moins 75 % du score EASI par rapport à la valeur de base. Toutefois, au vu des critères de renouvellement considérés dans l'indication reconnue pour le paiement du dupilumab, un patient peut être considéré comme étant répondeur s'il atteint une amélioration d'au moins 50 % du score EASI ou une amélioration importante des lésions au niveau du visage, de la paume des mains, de la plante des pieds ou de la région génitale. Bien qu'il soit difficile d'estimer cette proportion, il est possible d'entrevoir que le modèle pharmacoéconomique sous-estime la proportion de répondants, tant au dupilumab en ajout aux traitements standards qu'aux traitements standards seuls.
- **Utilité :** Les valeurs d'utilité sont dérivées d'une équation de régression en se basant sur les données des questionnaires EQ-5D-3L et de la moyenne hebdomadaire du pic de prurit quotidien NRS ainsi que sur le score EASI des études SOLO ([Thaci, 2019](#)) et CHRONOS ([Blauvelt, 2017](#)) portant sur des populations adultes. La transposition de ces données à la population pédiatrique demeure incertaine. De plus, ces études incluent une proportion de patients ayant une atteinte grave plus élevée que celle attendue en contexte de vie réelle, ce qui surestime vraisemblablement la valeur d'utilité attribuée à l'obtention d'une réponse au traitement.
- **Efficacité du traitement :** Selon le fabricant, la probabilité de maintenir la qualité de vie lorsque les patients sont traités par les CST seuls est nulle après la 3<sup>e</sup> année. Toutefois, l'hypothèse du fabricant ne tient pas compte de la possibilité qu'une certaine proportion de patients observent une rémission cutanée après quelques années de traitements ou, à tout le moins, qu'ils voient leur état diminuer en sévérité.
- **Comorbidités :** Selon les cliniciens consultés, le dupilumab pourrait réduire l'apparition de comorbidités telles que l'asthme et la rhinite allergique. L'ampleur de cet effet demeure toutefois incertaine et n'a pu être quantifiée dans ce modèle.
- **Arrêt de traitement et espacement des doses (DA modérée) :** Le scénario secondaire qui considère un espacement des doses permet de se rapprocher autant que possible de la réalité clinique attendue, d'après l'avis des cliniciens consultés. Toutefois, une incertitude demeure quant à la

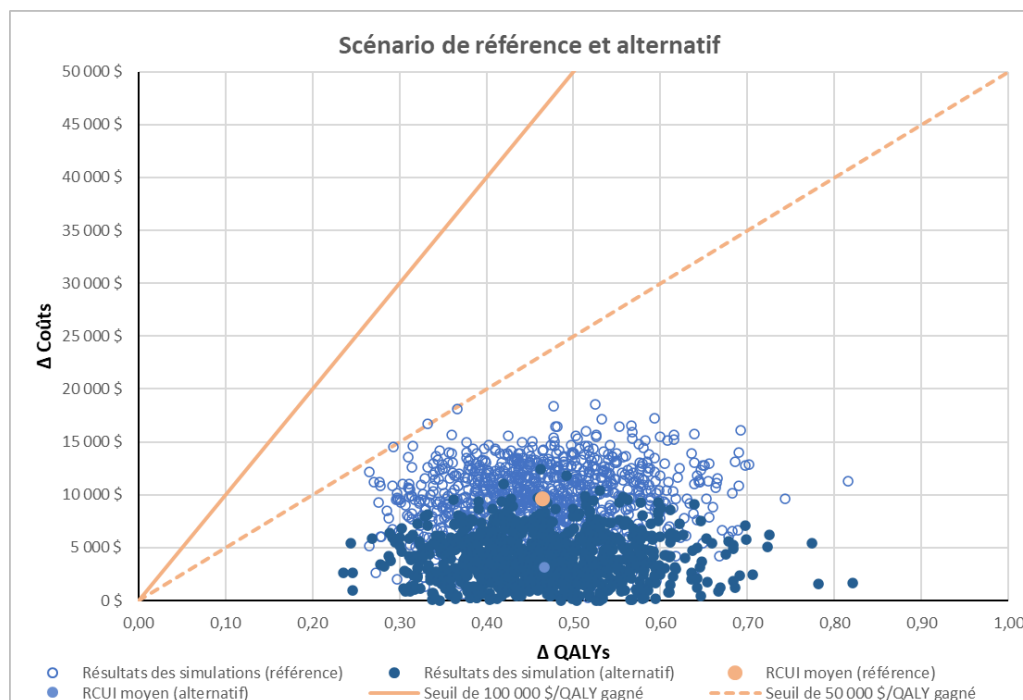
Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection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

proportion réelle de patients pouvant bénéficier de cet ajustement posologique, de même qu'au moment exact à partir duquel il serait applicable et qu'à la durée totale de cet ajustement. Également, la proportion de patients pouvant atteindre une rémission et arrêter le traitement pour cette raison demeure incertaine, tout comme le moment de cet arrêt.

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

**Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant le Dupixent<sup>MC</sup> en ajout aux corticostéroïdes topiques, par rapport aux corticostéroïdes topiques seuls, pour le traitement des enfants âgés de 6 mois à 5 ans atteints de dermatite atopique modérée à grave**

|                                      | $\Delta$ AVG | $\Delta$ QALY | $\Delta$ Coût (\$) | RCUI (\$/QALY gagné)  |
|--------------------------------------|--------------|---------------|--------------------|-----------------------|
| <b>FABRICANT</b>                     |              |               |                    |                       |
| SCÉNARIO DE RÉFÉRENCE <sup>a</sup>   |              |               |                    |                       |
| <b>INESSS</b>                        |              |               |                    |                       |
| SCÉNARIO DE RÉFÉRENCE <sup>a,b</sup> | 0,00         | 0,46          | 9 607              | 20 703 <sup>c,d</sup> |
| SCÉNARIO SECONDAIRE <sup>a,b,e</sup> | 0,00         | 0,46          | 3 060              | 6 583                 |



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

- Analyse probabiliste qui repose sur 5 000 tirages de valeurs aléatoires à partir de lois de probabilité spécifique pour chacun des paramètres de l'analyse.
- D'autres modifications, de moindre importance, ont été apportées au scénario de base du fabricant, notamment quant à la distribution de poids adaptée à la population canadienne.
- L'utilisation de la perspective du MSSS a un impact marginal sur les résultats. Par ailleurs, le scénario de référence, selon une approche déterministe, est de 20 850 \$/QALY gagné.
- La probabilité que le RCUI soit inférieur ou égal à 50 000 et 100 000 \$/QALY gagné est respectivement de 100 % et 100 %.
- Considère un espacement de doses à la 3<sup>e</sup> année de traitement pour 100 % des répondeurs atteints de la forme modérée de la maladie.

**Enfants âgés de 6 à 11 ans – DA modérée seulement**

L'évaluation de l'efficacité du dupilumab dans cette autre population repose plutôt sur celle précédemment produite concernant les enfants âgés de 6 à 11 ans atteints d'une DA grave ([INESSS, 2021](#)). Le RCUI précédemment calculé était de 56 067 \$/QALY gagné. Pour la présente évaluation, aucune

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

nouvelle donnée clinique n'est fournie en ce qui concerne les patients atteints d'une forme modérée dans cette population. Bien que les conclusions de la précédente évaluation pourraient approximer l'efficacité du dupilumab dans la population atteinte d'une forme modérée, une limite demeurerait quant à la qualité de vie et aux valeurs d'utilités pouvant s'appliquer à cette population, puisque la manière dont le traitement impacterait ces aspects dépend du niveau de sévérité du patient. Par conséquent, le RCUI serait donc vraisemblablement plus élevé. Cela étant dit, considérant un espacement de dose à la 3<sup>e</sup> année, le RCUI des patients âgés de 6 à 11 ans atteints d'une DA modérée à grave serait réduit.

#### **CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX, ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES**

Les injections de dupilumab peuvent être faites à la maison par le parent et aucun suivi de laboratoire n'est prévu; l'impact sur les ressources humaines et matérielles du système de santé est donc considéré comme négligeable. Le fabricant du dupilumab offre un programme de soutien aux patients qui couvre entre autres la formation du soignant aux injections sous-cutanées.

Bien que cela reste incertain, l'utilisation du dupilumab pourrait réduire les risques de visite médicale en 1<sup>re</sup> ligne et à l'urgence, ainsi que les hospitalisations pour surinfection liées à la DA. Lors des consultations faites par l'INESSS, les cliniciens ont mentionné que la majorité des enfants atteints de DA développeront au moins 1 comorbidité atopique et ils sont confiants que le traitement précoce de la DA par un traitement systémique pourrait ralentir, voire éviter l'apparition de telles comorbidités. Ceci n'est pas possible avec les traitements topiques, car ils ne restaurent pas entièrement la barrière cutanée. De plus, les cliniciens consultés croient que le dupilumab utilisé pour le traitement de la DA chez les enfants pourrait aussi avoir un intérêt lié à son effet concomitant sur le traitement d'autres maladies atopiques, ce qui diminuerait l'utilisation des ressources du système de santé.

#### **Analyse d'impact budgétaire**

Un examen sommaire de l'analyse d'impact budgétaire fournie par le fabricant a été effectué. Au cours de celui-ci, des analyses de sensibilité ont été réalisées sur les valeurs et paramètres ayant une incidence sur la population admissible au traitement, le marché et les parts de marché, ainsi que le coût des traitements et facteurs influençant ce coût. Après cet examen, l'INESSS s'attend à ce que l'ajout d'une indication au dupilumab ait sur 3 ans une incidence supérieure à 10 M\$ sur le budget de la RAMQ. Comme fixé par les modalités de sa mesure temporaire d'allègement des évaluations scientifiques économiques ([Avis aux fabricants, 2023](#)), il a donc réalisé une analyse d'impact budgétaire.

Les principales hypothèses de ces analyses ainsi que leurs résultats sont présentés ci-dessous.

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

## Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

| Paramètre                                                 |  | Valeurs (valeurs autres)           |                  |                                    |                  |
|-----------------------------------------------------------|--|------------------------------------|------------------|------------------------------------|------------------|
|                                                           |  | Fabricant                          |                  | INESSS                             |                  |
| POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT                       |  |                                    |                  |                                    |                  |
| Nombre de patients admissibles au traitement              |  |                                    |                  |                                    |                  |
| 6 mois à 5 ans (DA modérée à grave)                       |  |                                    |                  | 1 090, 1 077 et 1 065              |                  |
| 6 à 11 ans (DA modérée seulement) <sup>a</sup>            |  | s. o.                              |                  | 1 464, 1 473 et 1 481              |                  |
| MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS                        |  |                                    |                  |                                    |                  |
| Parts de marché du dupilumab (sur 3 ans)                  |  |                                    |                  | 19, 38 et 50 % (±50 %)             |                  |
| Principale provenance de ces parts de marché              |  | En ajout aux traitements standards |                  | En ajout aux traitements standards |                  |
| Intégration des patients dans l'analyse                   |  | s. o.                              |                  | Progressive                        |                  |
| COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT      |  |                                    |                  |                                    |                  |
| Réponse EASI-75 à 4 mois avec le dupilumab :              |  |                                    |                  |                                    |                  |
| <u>6 mois à 5 ans</u>                                     |  |                                    |                  | 53 %                               |                  |
| DA modérée à grave                                        |  |                                    |                  |                                    |                  |
| DA modérée seulement                                      |  |                                    |                  |                                    |                  |
| DA grave seulement                                        |  | s. o.                              |                  |                                    |                  |
| <u>6 à 11 ans</u>                                         |  |                                    |                  | 75 %                               |                  |
| DA modérée seulement                                      |  |                                    |                  |                                    |                  |
| Proportion de patients, selon le poids (6 à 11 ans)       |  |                                    |                  |                                    |                  |
| Moins de 30 kg                                            |  | s. o.                              |                  | 50,4 %                             |                  |
| 30 kg et plus                                             |  | s. o.                              |                  | 49,6 %                             |                  |
| Coût moyen par personne traitée annuellement au dupilumab |  | Année 1                            | Années suivantes | Année 1                            | Années suivantes |
|                                                           |  |                                    |                  |                                    |                  |
|                                                           |  |                                    |                  |                                    |                  |
|                                                           |  |                                    |                  |                                    |                  |
|                                                           |  |                                    |                  |                                    |                  |
| <u>6 mois à 5 ans</u>                                     |  |                                    |                  |                                    |                  |
| 5 à moins de 30 kg                                        |  |                                    |                  | 12 199 \$                          | 12 199 \$        |
| <u>6 à 11 ans</u>                                         |  |                                    |                  |                                    |                  |
| 15 à moins de 30 kg                                       |  |                                    |                  | 14 075 \$                          | 12 199 \$        |
| 30 kg et plus                                             |  |                                    |                  | 25 336 \$                          | 24 397 \$        |

EASI-75 : Eczema Area and Severity Index ; s. o. : Sans objet.

a Les patients atteints de la forme grave ont déjà fait l'objet d'une précédente évaluation.

### Limites de l'analyse

- Population admissible : L'analyse d'impact budgétaire présente un chevauchement avec celle effectuée pour le dupilumab chez la population de 6 ans à 11 ans (INESSS, 2021). En effet, l'INESSS ne peut exclure les enfants âgés de 4 ou 5 ans qui se voient attribuer des coûts de traitement lors des années 2 et 3 de l'analyse.
- Arrêt du traitement au dupilumab (6 à 11 ans) : En l'absence de données cliniques spécifiques à la DA modérée et afin de tenir compte de l'attrition des patients non-répondants au dupilumab, le taux de réponse appliqué est le même que celui de la population atteinte d'une forme grave de la DA, tirée de l'évaluation précédente des 6 à 11 ans.

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

**Impacts budgétaires de l'ajout d'une indication reconnue pour le paiement de Dupixent<sup>MC</sup> sur les listes de médicaments pour le traitement des enfants âgés de 6 mois à 5 ans atteints de dermatite atopique modérée à grave et des enfants atteints de dermatite atopique modérée âgés de 6 à 11 ans**

| Perspective de la RAMQ                              |                                       | An 1                            | An 2         | An 3         | Total              |
|-----------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------|--------------|--------------|--------------------|
| <b>FABRICANT</b><br>(6 mois à 5 ans)                | Nombre de personnes                   | ■                               | ■            | ■            | ■                  |
|                                                     | Impact brut <sup>a,b</sup>            | ■ \$                            | ■ \$         | ■ \$         | ■ \$               |
|                                                     | Impact net <sup>c</sup>               | ■ \$                            | ■ \$         | ■ \$         | ■ \$               |
| <b>INESSS</b><br>(6 mois à 5 ans)                   | Nombre de personnes <sup>c</sup>      | 207                             | 542          | 906          | 1 149 <sup>d</sup> |
|                                                     | Impact brut <sup>a,b</sup>            | 1 043 460 \$                    | 3 446 587 \$ | 6 766 300 \$ | 11 256 347 \$      |
|                                                     | Impact net <sup>c</sup>               | 1 076 365 \$                    | 3 555 272 \$ | 6 979 667 \$ | 11 611 304 \$      |
|                                                     | Analyses de sensibilité déterministes | Scénario inférieur <sup>e</sup> |              |              | 5 002 175 \$       |
|                                                     |                                       | Scénario supérieur <sup>f</sup> |              |              | 20 119 405 \$      |
| <b>INESSS</b><br>(6 à 11 ans, DA modérée seulement) | Nombre de personnes <sup>c</sup>      | 89                              | 251          | 448          | 505 <sup>d</sup>   |
|                                                     | Impact brut <sup>a,b</sup>            | 930 313 \$                      | 3 099 890 \$ | 6 159 757 \$ | 10 189 959 \$      |
|                                                     | Impact net <sup>c</sup>               | 954 382 \$                      | 3 187 048 \$ | 6 339 972 \$ | 10 481 403 \$      |
|                                                     | Analyses de sensibilité déterministes | Scénario inférieur <sup>e</sup> |              |              | 3 723 346 \$       |
|                                                     |                                       | Scénario supérieur <sup>f</sup> |              |              | 18 670 017 \$      |

- a À des fins de simplification, ces coûts sont présumés entièrement assumés par la RAMQ, alors que dans les faits, certaines catégories de bénéficiaires en assument une partie par le biais d'une franchise et d'une coassurance. Également, les établissements de santé peuvent aussi en assumer une partie à l'amorce du traitement ou en cas d'hospitalisation.
- b Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- c Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste, le cas échéant.
- d Nombre total de personnes qui auront amorcé le traitement sur 3 ans.
- e Les estimations sont réalisées, sur l'impact net, en tenant compte d'une diminution relative de 15 % (43 % au lieu de 50 %) des patients atteints d'une DA modérée et de 5 % (76 % au lieu de 80 %) des patients atteints d'une DA grave, traités par les CST, de même que d'une diminution de 5 % des patients atteints de DA modérées (19 % au lieu de 20 %) et graves (86 % au lieu de 90 %), traités par une thérapie avancée. Les parts de marché du dupilumab ont aussi été diminuées de 50 % (10, 19 et 25 % sur 3 ans).
- f Les estimations sont réalisées, sur l'impact net, en tenant compte d'une augmentation relative de 15 % (58 % au lieu de 50 %) des patients atteints d'une DA modérée et de 5 % (84 % au lieu de 80 %) des patients atteints d'une DA grave, traités par les CST, de même que d'une augmentation de 5 % des patients atteints de DA modérées (21 % au lieu de 20 %) et graves (95 % au lieu de 90 %) traités par une thérapie avancée. Les parts de marché ont été augmentées de 50 % (29, 57 et 75 % sur 3 ans).

Notons que lorsqu'un espacement de dose est appliqué à la 3<sup>e</sup> année de l'analyse, l'impact budgétaire net sur 3 ans est plutôt de 6,4 M\$ (6 mois à 5 ans) et de 10 M\$ (6 à 11 ans). Rappelons également que l'incidence budgétaire rapportée dans le tableau précédent s'ajoute à celle estimée pour les enfants âgés de 6 à 11 ans atteints de DA grave ([INESSS, 2021](#)). L'incidence globale de l'ajout de cette indication reconnue du dupilumab sur le budget de la RAMQ est d'environ 49 M\$ sur 3 ans.

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

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

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

### **Valeur thérapeutique**

- Il existe un besoin d'options de traitement systémiques pour le traitement de la dermatite atopique modérée à grave ne répondant pas aux traitements topiques chez la population pédiatrique.
- Les résultats montrent que le dupilumab est plus efficace qu'un placebo pour améliorer les paramètres d'efficacité clinique ainsi que la qualité de vie des enfants et de leurs familles.
- Chez les enfants, le dupilumab semble bien toléré et les résultats d'innocuité sont rassurants.

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

- Le prix de vente garanti d'une seringue de 200 mg/1,14 ml ou 300 mg/2 ml de dupilumab est de 938,36 \$. Son coût d'acquisition annuel varie de 12 199 à 25 336 \$.
- Une analyse coût-utilité a été retenue pour évaluer l'efficacité du dupilumab. Comparativement à la prise de CST seuls, le RCUI moyen de l'ajout du dupilumab aux CST est estimé à 20 703 \$/QALY gagné.

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

- Les injections de dupilumab peuvent être faites à la maison par le parent et aucun suivi de laboratoire n'est prévu; l'impact sur les ressources humaines et matérielles du système de santé est donc considéré comme négligeable.
- L'utilisation du dupilumab pourrait éventuellement réduire les risques de visites médicales liées à la DA et les frais liés au traitement des comorbidités atopiques dont souffrent souvent les patients atteints de DA.
- Le dupilumab pourrait réduire les probabilités de progression de la DA vers d'autres maladies atopiques, ce qui diminuerait l'utilisation des ressources du système de santé.
- Des coûts d'environ 49 M\$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ au cours des 3 premières années suivant l'ajout de cette indication reconnue au dupilumab pour le traitement de la DA modérée à grave chez les patients âgés de 6 mois à 11 ans. Ces estimations reposent sur l'hypothèse selon laquelle 2 467 patients seraient traités au cours de ces années.

#### **Délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi**

Les membres du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès sont unanimement d'avis d'ajouter une indication reconnue au Dupixent<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments pour le traitement de la dermatite atopique modérée à grave chez les enfants âgés de 6 mois à 11 ans.

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

#### **Motifs de la position unanime**

- Les membres reconnaissent, à la lumière des données évaluées et de l'opinion des cliniciens consultés, que l'utilisation du dupilumab procure des bénéfices cliniques pour le traitement de la dermatite atopique modérée à grave chez la population pédiatrique et qu'elle améliore la qualité de vie de toute la famille.
- Ils jugent que le dupilumab constituerait une option de traitement systémique sécuritaire chez les enfants de moins de 12 ans.

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

- Les membres estiment plausible que le dupilumab puisse avoir un effet concomitant sur le traitement d'autres maladies atopiques et que son utilisation puisse retarder ou éviter l'apparition d'autres maladies liées à l'inflammation de type 2.
- À la lumière des analyses économiques effectuées, les membres estiment que le dupilumab constitue une option de traitement efficiente à ce prix de vente garanti.
- Les membres constatent toutefois que le remboursement de ce traitement s'accompagnerait d'une incidence budgétaire relativement importante en ce qui concerne cette population et s'ajoute à celle précédemment calculée pour ce qui est des enfants âgés de 6 à 11 ans atteints de dermatite atopique grave.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement du dupilumab pour la dermatite atopique modérée à grave chez les enfants de 6 mois à 11 ans constituerait une décision responsable, juste et équitable si son utilisation était encadrée par une indication reconnue pour le paiement.

#### PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Blauevelt A, Guttman-Yassky E, Paller AS, et coll.** Long-term efficacy and safety of dupilumab in adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis: results through week 52 from a phase III open-label extension trial (LIBERTY AD PED-OLE). *Am J Clin Dermatol*. 2022;23(3):365-83.
- **Cork MJ, Paller AS, Siegfried AC, et coll.** Efficacy and safety of dupilumab treatment up to 1 year in infants and preschool children with moderate-to-severe atopic dermatitis. 22<sup>e</sup> congrès de l'European Society for Pediatric Dermatology (ESPD) 2023.
- **Davidson WF, Leung DYM, Beck LA, et coll.** Report from the National Institute of Allergy and Infectious Diseases workshop on "Atopic dermatitis and the atopic march: Mechanisms and interventions". *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(3):894-913.
- **Galli E, Neri I, Ricci G, et coll.** Consensus conference on clinical management of pediatric atopic dermatitis. *Ital J Pediatr*. 2016;42:26.
- **Hong CH, Joseph M, Kim VH, et coll.** Approach to the assessment and management of pediatric patients with atopic dermatitis: A consensus document. section II: Comorbid disease in pediatric atopic dermatitis. *J Cutan Med Surg*. 2019 (5\_suppl):12S-18S.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Dupixent<sup>MC</sup> - Dermatite atopique (adolescents). Québec. Qc :INESSS;2020. Disponible à : [https://www.INESSS.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Juillet\\_2020/Dupixent\\_Ado\\_2020\\_06.pdf](https://www.INESSS.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juillet_2020/Dupixent_Ado_2020_06.pdf)
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Dupixent<sup>MC</sup> - Dermatite atopique (adultes). Québec. Qc : INESSS;2018. Disponible à : [https://www.INESSS.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Mai\\_2018/Dupixent\\_2018\\_04.pdf](https://www.INESSS.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Mai_2018/Dupixent_2018_04.pdf)
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Dupixent<sup>MC</sup> - Dermatite atopique (enfants de 6 à 11 ans). Québec. Qc :INESSS;2021. Disponible à : [https://www.INESSS.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Decembre\\_2021/Dupixent\\_dermatite\\_pediatrique\\_2021\\_11.pdf](https://www.INESSS.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Decembre_2021/Dupixent_dermatite_pediatrique_2021_11.pdf)
- **Lansang P, Lam JM, Marcoux D, et coll.** Approach to the assessment and management of pediatric patients with atopic dermatitis: A consensus document. section III: Treatment options for pediatric atopic dermatitis. *J Cutan Med Surg* 2019 (5\_suppl):19S-31S.
- **Lara-Corrales I, Bergman JN, Landells I, et coll.** Approach to the assessment and management of pediatric patients with atopic dermatitis: A consensus document. section I: Overview of pediatric atopic dermatitis. *J Cutan Med Surg* 2019 (5\_suppl):3S-11S.

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

- **Maiello N, Comberiati P, Giannetti A, et coll.** New directions in understanding atopic march starting from atopic dermatitis. *Children (Basel)*. 2022;9(4):450.
- **Margolis JS, Abuabara K, Bilker W, et coll.** Persistence of mild to moderate atopic dermatitis. *JAMA Dermatol* 2014;150(6):593-600.
- **Paller AS, Marron SE, Whalley D, et coll.** Clinically meaningful within-patient change threshold for the children's dermatology life quality index and infants' dermatitis quality of life index instruments in patients aged 6 months to 5 Years with atopic dermatitis. 31<sup>e</sup> Congrès de l'*European Academy of Dermatology and Venereology* (EADV 2022); 2022a.
- **Paller AS, Siegfried AC, Lockshin B, et coll.** Clinically important benefits in infants and young children with moderate-to-severe atopic dermatitis not achieving IGA 0/1 after 16 weeks of dupilumab treatment. 81<sup>e</sup> congrès annuel de l'*American Academy of Dermatology* (AAD) 2023a.
- **Paller AS, Siegfried E, Thaci D, et coll.** Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol* 2020;83:1282-93
- **Paller AS, Siegfried EC, Sidbury R, et coll.** Treatment-emergent adverse events in patients aged 6 months to 5 years with moderate-to-severe atopic dermatitis treated with dupilumab in an open-label extension clinical trial. 81<sup>e</sup> congrès annuel de l'*American Academy of Dermatology* (AAD) 2023b.
- **Paller AS, Siegfried EC, Xiao J, et coll.** Efficacy and safety of dupilumab treatment up to 1 year in infants and preschool children with moderate-to-severe atopic dermatitis. Congrès scientifique de l'*American College of Allergy, Asthma & Immunology* (ACAAI) 2022b.
- **Paller AS, Simpson EL, Siegfried EC, et coll.** Dupilumab in children aged 6 months to younger than 6 years with uncontrolled atopic dermatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2022c;400(10356):908-919.
- **RAMQ.** Rapport annuel de gestion 2021-2022. Québec. Qc : RAMQ; 2022. Disponible : [Rapport annuel de gestion 2021-2022 \(gouv.qc.ca\)](https://www.ramq.gouv.qc.ca/rapport-annuel-de-gestion-2021-2022)
- **Sanofi-aventis Canada Inc.** Monographie de produit DUPIXENT<sup>TM</sup> Mississauga; septembre 2023.
- **Siegfried EC, Cork MJ, Lockshin B, et coll.** Long-term laboratory safety from an open-label extension study of dupilumab in patients aged 6 months to 5 years with moderate-to-severe atopic dermatitis. 81<sup>e</sup> congrès annuel de l'*American Academy of Dermatology* 2023.
- **Silverberg JI, Barbarot S, Gadkari A, et coll.** Atopic dermatitis in the pediatric population: A cross-sectional, international epidemiologic study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2021;126(4):417-28.
- **Simpson EL, de Bruin-Weller M, Bansal A, et coll.** Definition of clinically meaningful within-patient changes in POEM and CDLQI in children 6 to 11 years of age with severe atopic dermatitis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021;11(4):1415-1422.
- **Totri CR, Eichenfield LF, Logan K, et coll.** Prescribing practices for systemic agents in the treatment of severe pediatric atopic dermatitis in the US and Canada: The PeDRA TREAT survey. *J Am Acad Dermatol* 2017;76(2):281-5.
- **Weidinger S et Novak N.** Atopic dermatitis. *Lancet* 2016; 387(10023):1109-22.
- **Weinstein M, Barber K, Bergman J, et coll.** Atopic dermatitis: A practical guide to management 2020. Eczema Society of Canada. Fourth Edition. Disponible au : <https://eczemahelp.ca/wp-content/uploads/hcp-resources/ESC-Atopic-Dermatitis-A-Practical-Guide-to-Management-HCP-Guideline-2020-PUBLISHED-1.pdf>.
- **Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et coll.** Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32(6):850-8.
- **Wollenberg A, Christen-Zäch S, Taieb A, et coll.** ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020;34(12):2717-44.

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

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

**EVKEEZA<sup>MC</sup>**

***Hypercholestérolémie familiale homozygote***

**Avis transmis au ministre en novembre 2023**

**Marque de commerce :** Evkeeza

**Dénomination commune :** Évinacumab

**Fabricant :** Ultragenyx

**Forme :** Solution pour perfusion intraveineuse

**Teneur :** 150 mg/ml (2,3 ml et 8 ml)

## **Refus d'inscription**

---

### **RECOMMANDATION**

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Evkeeza<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments pour le traitement de l'hypercholestérolémie familiale homozygote (FHfHo).

## **Évaluation**

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

### **DESCRIPTION DU MÉDICAMENT**

L'évinacumab est un anticorps monoclonal recombinant entièrement humain. Il inhibe spécifiquement la protéine de type angiopoïétine 3 (ANGPTL3), laquelle bloque l'activité d'enzymes clés du métabolisme des lipides. Son effet sur les concentrations de cholestérol des lipoprotéines de basse densité (C-LDL)

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

passer par un mécanisme de clairance indépendant de la fonction des récepteurs des LDL. L'évinacumab s'administre par voie intraveineuse (I.V.) toutes les 4 semaines à raison de 1 dose de 15 mg/kg. Il est indiqué « en complément d'un régime alimentaire et d'autres traitements réduisant le taux de cholestérol des lipoprotéines de basse densité (C-LDL) pour le traitement des patients âgés de 5 ans ou plus atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) ».

## CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

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

## VALEUR THÉRAPEUTIQUE

### Contexte de la maladie

L'hypercholestérolémie familiale est une maladie génétique généralement à transmission autosomique semi-dominante responsable d'une élévation du C-LDL dans la circulation sanguine. Elle peut être hétérozygote (HFHe) ou homozygote (HFHo). La forme homozygote est une maladie orpheline qui affecte plus gravement les patients atteints. Sa prévalence mondiale est estimée à 1 à 9/1 000 000 personnes (Hegele 2023); elle est toutefois beaucoup plus élevée dans certaines populations circonscrites, en raison d'effets fondateurs; c'est notamment le cas au Québec (Cuchel 2023a, Moorjani 1989). Il y a 79 cas connus d'HFHo au Canada (Aljenedil 2020, Brown 2021), dont 52 étaient inscrits au registre canadien d'hypercholestérolémie familiale en 2022. Bien que le nombre exact de patients québécois atteints d'HFHo soit incertain, 36 Québécois étaient inscrits à ce registre en 2022. L'HFHo est le plus fréquemment causée par des mutations délétères dans le gène des récepteurs des LDL; des variants pathogéniques dans les gènes codant pour l'apolipoprotéine B (ApoB), la protéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9) ou la protéine adaptatrice des récepteurs des LDL 1 (LDLRAP1) sont toutefois possibles. Un patient atteint d'HFHo peut être porteur d'une mutation délétère identique ou non identique sur les 2 allèles.

Les patients sont diagnostiqués sur la base de critères cliniques (phénotypage) ou moléculaires (génotypage) établis; la confirmation génétique n'est pas indispensable, puisqu'il est fort probable que certaines des milliers de mutations causales n'aient pas encore été identifiées. Les personnes atteintes d'HFHo sont exposées à des concentrations de C-LDL très élevées et persistantes dès la naissance. Elles développent une athérosclérose prématurée et subissent des manifestations cardiovasculaires à un jeune âge. Des données du registre américain *CASCADE FH* indiquent que des enfants atteints d'HFHo ont développé une maladie coronarienne à un âge médian de 8,9 ans; des cas ont été rapportés chez des enfants aussi jeunes que 2 à 3 ans (Cuchel 2023b). Des interventions telles qu'un pontage coronarien, une angioplastie coronaire, une endoprothèse coronaire et un remplacement valvulaire aortique sont souvent requises avant l'âge adulte. De plus, des dépôts lipidiques peuvent s'accumuler sous la peau (xanthomes tendineux, xanthomes cutanés, xanthélasmas) ou à la périphérie de la cornée (arcs cornéens). Il existe un large spectre phénotypique en partie expliqué par l'hétérogénéité génétique de la maladie. Les mutations délétères situées dans les gènes des récepteurs des LDL sont généralement associées à une concentration de C-LDL plus élevée et à des manifestations cardiovasculaires plus précoces que celles situées dans les gènes codant pour l'ApoB et la PCSK9 (Lui 2020). Les patients chez qui les mutations délétères entraînent l'absence complète d'expression des récepteurs des LDL à la surface de la cellule — génotype nul-nul — sont le plus gravement atteints; l'activité résiduelle des récepteurs chez ces patients est généralement < 2 % (Goldstein 2001). En l'absence de traitement, ces patients survivent rarement au-delà de 20 ans (Cuchel 2014). Des décès avant l'âge de 5 ans ont été rapportés, y compris chez des enfants aussi jeunes

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

que 18 mois, décès dus à un infarctus du myocarde, à une sténose aortique et à d'autres maladies cardiovasculaires (Thompson 2010, Thompson 2015). Chez les autres patients qui présentent un génotype non nul, le niveau d'activité résiduelle des récepteurs des LDL est variable. Bien que leur pronostic soit moins sombre que celui des patients ayant un génotype nul-nul, ils présentent presque tous une athérosclérose cliniquement significative à l'âge de 30 ans, voire plus tôt (Cuchel 2014).

La prise en charge de l'HFHo requiert une équipe multidisciplinaire; elle comprend habituellement un pédiatre, un cardiologue, un médecin généticien et un lipidologue. L'objectif principal est de réduire la concentration de C-LDL afin de faire diminuer le risque d'événements cardiovasculaires et la mortalité associée. Plus le diagnostic et la prise en charge sont précoces, meilleure peut être l'espérance de vie du patient. La pierre angulaire du traitement de l'HFHo comprend la diète, l'activité physique, l'aphérèse du C-LDL et les médicaments hypolipémians, dont les statines, l'ézétimibe (Ezetrol<sup>MC</sup>), l'évolocumab (Repatha<sup>MC</sup>) et le lomitapide (Juxtapid<sup>MC</sup>). Compte tenu du très haut risque de morbidité et de mortalité cardiovasculaires de l'HFHo, un traitement optimisé repose sur l'association de plusieurs classes de médicaments. Les statines administrées à haute dose sont les hypolipémians oraux les plus utilisés en 1<sup>re</sup> intention de traitement. Elles peuvent être utilisées en combinaison avec l'ézétimibe. Les patients âgés de 10 ans ou plus n'ayant pas obtenu de réponse satisfaisante aux traitements de 1<sup>re</sup> intention reçoivent également l'évolocumab, inhibiteur de la PCSK9. Le lomitapide, traitement efficace quel que soit le génotype puisqu'il ne dépend pas de l'activité résiduelle des récepteurs LDL, constitue une option additionnelle chez les adultes. L'aphérèse du C-LDL est un traitement de choix pour les patients atteints d'HFHo, particulièrement ceux dont les récepteurs des LDL présentent peu ou pas d'activité. Toutefois, elle est difficilement accessible puisqu'elle n'est offerte que dans un seul centre au Québec. La plasmaphérèse est une alternative à l'aphérèse du C-LDL, mais elle est moins optimale que cette dernière. En dernier recours chez les patients gravement atteints réfractaires à tous les traitements, la transplantation hépatique peut être envisagée.

### Besoin de santé

Malgré l'optimisation de leur prise en charge, la plupart des patients atteints d'HFHo, tous génotypes confondus, n'atteignent pas les valeurs cibles de C-LDL reconnues pour réduire les événements cardiovasculaires et la mortalité qui en découle.

Chez les patients présentant peu ou pas d'activité des récepteurs LDL, les statines et l'évolocumab, dont le mécanisme d'action implique la régulation de l'expression des récepteurs des LDL, ont un effet limité sur les concentrations de C-LDL. Par ailleurs, l'efficacité de l'ézétimibe est généralement modeste et l'usage du lomitapide, traitement indiqué chez les adultes uniquement, est grandement limité par ses effets indésirables gastro-intestinaux (diarrhée, stéatose hépatique). Les options chez les enfants sont encore plus limitées, particulièrement chez ceux âgés de moins de 10 ans à qui l'évolocumab n'est pas indiqué. L'aphérèse du C-LDL réduit les concentrations de C-LDL de l'ordre de 50 à 80 % (en fonction du volume de sang traité) immédiatement après chaque séance (Bambauer 2012, Stefanutti 2015, Thompson 2019). Chaque séance dure 1,5 à 4 heures (Kayikcioglu 2021, Parhofer 2023). Bien qu'efficace, il s'agit d'une procédure invasive, contraignante et difficile d'accès (un seul centre au Québec), qui doit être répétée 1 à 4 fois par mois. Par ailleurs, l'aphérèse du C-LDL est généralement bien tolérée, mais elle peut entraîner notamment des infections, des complications thrombotiques et une surcharge hydrique. Elle ne constitue toutefois pas une option chez les jeunes enfants, en raison d'un accès veineux difficile ou d'une incapacité à rester immobile pendant la durée de la séance.

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

La qualité de vie des patients atteints d'HFHo est grandement affectée à plusieurs égards. Les déplacements fréquents requis, parfois sur de longues distances, par les séances d'aphérèse du C-LDL, l'anxiété liée à l'appréhension des conséquences de la maladie ou à leur survenue, le caractère inesthétique, douloureux, voire invalidant des xanthomes sont des facteurs qui affectent la qualité de vie des patients atteints d'HFHo (Alothman 2022, Cuchel 2014, Bruckert 2014, Kayikcioglu 2019, Mulder 2022). De plus, la stigmatisation affecte fréquemment les interactions sociales des patients (Bruckert 2014, Kayikcioglu 2018). Il existe donc également un besoin d'améliorer la qualité de vie des patients.

Bien que l'espérance de vie des patients atteints d'HFHo ait augmenté au cours des 30 à 40 dernières années grâce à la prise en charge plus précoce et l'avènement de différents traitements (Bélangier 2020), le fardeau cumulatif des complications cardiovasculaires tout au long de la vie de ces patients demeure considérable. Il subsiste donc un besoin important d'options supplémentaires afin de permettre aux patients d'atteindre des valeurs cibles de C-LDL ou de s'en rapprocher et ainsi de réduire ce fardeau auquel ils sont exposés. Ce besoin est particulièrement important chez les patients porteurs d'un génotype nul-nul ainsi que chez les enfants, et plus spécifiquement ceux âgés de moins de 10 ans. Il existe en effet un besoin important de prise en charge précoce afin de prévenir ou de retarder le développement d'une athérosclérose prématurée et des manifestations cardiovasculaires.

### **Analyse des données**

Parmi les publications analysées, l'étude ELIPSE-DBTP (Raal 2020a) et sa prolongation ELIPSE-OLTP (Raal 2020b, Raal 2021) ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique chez les patients de  $\geq 12$  ans. Les résultats d'analyses intermédiaires de l'étude à long terme CL-1719 (Gaudet 2021, Reeskamp 2021) ont également été considérés. Par ailleurs, l'étude CL-17000 (Wiegman 2023) chez les patients âgés de 5 à 11 ans a également été appréciée. Finalement, la comparaison indirecte non publiée soumise n'a pas été retenue dans les présents travaux, puisque l'évinacumab ne remplacerait aucun hypolipémiant; il s'ajouterait à l'arsenal thérapeutique actuellement offert.

#### Étude ELIPSE-DBTP ( $\geq 12$ ans)

Il s'agit d'un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'évinacumab à celles du placebo. Il a été réalisé sur 65 patients ayant reçu un diagnostic d'HFHo basé sur le phénotype ou le génotype. Pour être admis, les patients devaient être âgés de 12 ans ou plus et avoir des concentrations de C-LDL  $\geq 1,8$  mmol/l à la visite de sélection malgré une thérapie hypolipémiante stable utilisée aux doses maximales tolérées, et ne pas avoir subi d'événement cardiovasculaire dans les 3 mois précédents. Les patients ayant eu une insuffisance cardiaque de classe IV de la *New York Heart Association* (NYHA) dans les 12 mois précédant la visite de sélection étaient également exclus. La répartition aléatoire réalisée avec stratification selon que le patient avait reçu ou non une aphérèse du C-LDL antérieurement, notamment. Les patients ont été répartis en 2 groupes selon un ratio 2:1 pour recevoir par voie I.V. toutes les 4 semaines l'évinacumab à la dose de 15 mg/kg ou un placebo. Les patients devaient continuer leur thérapie hypolipémiante concomitante et aucun ajustement posologique n'était permis.

Le paramètre d'évaluation principal est le pourcentage de variation des concentrations de C-LDL calculées après 24 semaines par rapport à la valeur initiale. Afin de contrôler l'inflation du risque d'erreur de type 1

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

(alpha), le paramètre principal et les paramètres secondaires clés ont été testés selon une approche hiérarchisée. Les principaux résultats, obtenus sur la population en intention de traiter, sont présentés dans le tableau suivant.

#### Principaux résultats d'efficacité de l'étude ELIPSE-DBTP (Raai 2020)

| Paramètre d'évaluation<br>(à 24 semaines)                             | Évinacumab <sup>a</sup><br>(n = 43) | Placebo <sup>a</sup><br>(n = 22) | Différence ou RC<br>(IC95 %)<br>Valeur p             |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------------------------|
| Variation C-LDL                                                       | -47,1 % <sup>b</sup>                | 1,9 % <sup>b</sup>               | -49,0 <sup>c</sup><br>(-65,0 à -33,1)<br>p < 0,001   |
| Variation ApoB                                                        | -41,4 % <sup>b</sup>                | -4,5 % <sup>b</sup>              | -36,9 <sup>c</sup><br>(-48,6 à -25,2)<br>p < 0,001   |
| Variation C-non-HDL                                                   | -49,7 % <sup>b</sup>                | 2,0 % <sup>b</sup>               | -51,7 <sup>c</sup><br>(-64,8 à -38,5)<br>p < 0,001   |
| Variation cholestérol total                                           | -47,4 % <sup>b</sup>                | 1,0 % <sup>b</sup>               | -48,4 <sup>c</sup><br>(-58,7 à -38,1)<br>p < 0,001   |
| Réponse 30 % <sup>d</sup>                                             | 84 %                                | 18 %                             | RC : 25,2<br>(5,7 à 110,5)<br>p < 0,001              |
| Réponse 50 % <sup>e</sup>                                             | 56 %                                | 5 %                              | RC : 24,2<br>(3,0 à 195,6)<br>p = 0,003              |
| Variation absolue C-LDL (mg/dl) <sup>f</sup>                          | -134,7                              | -2,6                             | -132,1 <sup>g</sup><br>(-175,3 à -88,9)<br>p < 0,001 |
| Admissibilité à l'aphérèse selon les critères américains <sup>h</sup> | 7 %                                 | 23 %                             | RC : 0,1<br>(0 à 1,3)<br>p = 0,09 <sup>i</sup>       |
| C-LDL calculée < 100 mg/dl <sup>j</sup>                               | 47 %                                | 23 %                             | nd <sup>k</sup>                                      |
| Admissibilité à l'aphérèse selon les critères européens <sup>l</sup>  | 33 %                                | 77 %                             | nd <sup>k</sup>                                      |

ApoB : Apolipoprotéine B; C-LDL : Cholestérol des LDL; C-non-HDL : Cholestérol non-HDL; HDL : Lipoprotéines de haute densité  
IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; LDL : Lipoprotéines de basse densité; nd : Non disponible; RC : Rapport de cote.

a En concomitance avec leur traitement, tous les patients reçoivent une thérapie hypolipémiant stable et optimisée.

b Variation moyenne en pourcentage à 24 semaines par rapport à la valeur initiale.

c Variation moyenne entre la valeur initiale et la semaine 24 selon la méthode des moindres carrés.

d Proportion de patients ayant une réduction d'au moins 30 % des concentrations de C-LDL calculées à 24 semaines par rapport à la valeur initiale.

e Proportion de patients ayant une réduction d'au moins 50 % des concentrations de C-LDL calculées à 24 semaines par rapport à la valeur initiale.

f Variation absolue des concentrations de C-LDL calculées à 24 semaines par rapport à la valeur initiale.

g Différence de la moyenne des moindres carrés par rapport à la valeur initiale.

h Proportion de patients qui remplissent les critères américains d'admissibilité à l'aphérèse du C-LDL (*National Lipid Association*; Goldberg 2011). Les critères sont les suivants : réponse inadéquate 6 mois après avoir commencé une diète et une thérapie hypolipémiant, et HFHo ou HFHe fonctionnelle (facteur de risque de 0 ou 1) accompagné de concentrations de C-LDL d'au moins 7,8 mmol/l. Les facteurs de risque incluent âge, concentrations élevées de C-LDL et

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

---

de triglycérides, concentrations faibles de C-HDL, sexe masculin, fumeur, syndrome métabolique, diabète, hypertension et antécédents familiaux de maladies cardiovasculaires.

i Le résultat obtenu est non statistiquement significatif selon le seuil prédéfini de signification de 0,05.

j Proportion de patients qui ont atteint des concentrations de C-LDL calculées < 100 mg/dl (2,6 mmol/l).

k La valeur p n'est pas évaluée, car la stratégie d'analyse statistique hiérarchique a échoué.

l Proportion de patients qui remplissent les critères européens d'admissibilité à l'aphérèse du C-LDL (*German Apheresis Working Group*; Schettler 2012). En plus d'une réponse inadéquate 3 mois après avoir commencé une diète et une thérapie hypolipémiante, le critère d'admissibilité est soit des concentrations de C-LDL de plus de 4,2 mmol/l chez un patient atteint d'HF ainsi que des événements cardiovasculaires dans la famille proche si le patient est traité en prévention primaire ou des concentrations de C-LDL de plus de 3,1 à 3,4 mmol/l chez un patient ayant des événements cardiovasculaires progressifs si le patient est traité en prévention secondaire.

---

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

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique.
- Le nombre de patients inclus dans l'étude ELIPSE-DBTP est faible (n = 65), mais acceptable compte tenu de la rareté de l'HFHo.
- Les risques de biais de sélection, de détection et d'attrition sont considérés comme faibles.
- La répartition aléatoire a été réalisée avec stratification selon que le patient avait reçu ou non une aphérèse du C-LDL antérieurement, ce qui est cliniquement pertinent. La stratification des patients selon les traitements hypolipémiants concomitants aurait été souhaitable; des analyses de sous-groupe ont toutefois été réalisées.
- Les caractéristiques initiales des patients sont généralement bien équilibrées entre le groupe évinacumab et le groupe placebo, à l'exception, notamment, de la proportion de patients qui recevaient du lomitapide à l'inclusion (25,6 % contre 13,6 %, respectivement) et la proportion de patients qui recevaient au moins 3 traitements concomitants (69,8 % contre 50,0 %, respectivement). Bien que ces déséquilibres puissent introduire un certain biais, les concentrations de C-LDL calculées à l'inclusion sont similaires entre les groupes, ce qui mitige le risque de biais.
- Le paramètre d'évaluation principal, la variation des concentrations de C-LDL calculées, est un paramètre intermédiaire pertinent utilisé en pratique courante pour évaluer l'efficacité des traitements et validé dans d'autres types d'hyperlipidémies. Toutefois, la réalisation d'une étude permettant d'évaluer l'efficacité d'un traitement sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires chez des patients atteints d'HFHo serait méthodologiquement difficile considérant la faible prévalence mondiale de cette maladie. Comme les cliniciens consultés, des lipidologues et agences réglementaires considèrent que la réduction des concentrations très élevées de C-LDL chez les patients atteints d'HFHo réduit la morbidité cardiovasculaire et prolonge la survie (Hegele 2019). Des études observationnelles conduites chez des patients atteints d'HFHo (Raal 2011, Stefanutti 2019, Thompson 2018) corroborent la corrélation établie avec d'autres types d'hyperlipidémies (p. ex. HFHe, hyperlipidémie non familiale), comme présenté dans des lignes directrices (Ference 2017, Piepoli 2016) ainsi que dans le cadre d'études évaluant des statines (Baigent 2010, Fulcher 2015, Lurink 2019), de l'ézétimibe (Bohula 2015, Cannon 2015, Kim 2022) et des inhibiteurs de la PCSK9 (Navarese 2015, Ray 2023, Sabatine 2017, Schwartz 2018, Steg 2019, Wang 2022).
- Les paramètres secondaires clés sont généralement adéquats. Toutefois, compte tenu de l'impact important de l'aphérèse du C-LDL sur la qualité de vie des patients, il aurait été plus pertinent d'évaluer la proportion de patients ayant réduit la fréquence de l'aphérèse du C-LDL ou ayant cessé celle-ci plutôt que celle qui remplit les critères d'admissibilité à cette procédure.

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

- La durée de l'étude est courte pour une maladie chronique (24 semaines), mais acceptable pour juger de l'efficacité du traitement à court terme.
- Le plan statistique est adéquat pour apprécier les paramètres d'évaluation considérés comme cliniquement importants.

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

- La terminologie utilisée dans l'étude pour qualifier les génotypes selon le niveau d'activité résiduelle des récepteurs des LDL – mesure *in vitro* non utilisée en pratique – diffère de celle retrouvée dans la littérature. Dans l'étude, un patient présentant une activité résiduelle < 2 % est considéré comme ayant un génotype négatif-négatif et un patient présentant une activité résiduelle < 15 %, comme ayant un génotype nul-nul. Dans la littérature, un patient présentant une activité résiduelle < 2 % est typiquement considéré comme ayant un génotype nul-nul et ceux présentant une activité résiduelle ≥ 2 %, comme ayant un génotype non nul. Il n'est toutefois pas attendu que cette différence de terminologie affecte la validité externe.
- Tous les patients inclus dans l'étude ont été génotypés, ce qui correspond à la pratique clinique québécoise. Le diagnostic de la majorité des patients (82 %) a été confirmé génétiquement. En pratique, tous les patients sont considérés comme étant atteints d'HFHo si le phénotype correspond aux critères diagnostiques cliniques, et ce, quel que soit le résultat du test génétique. La proportion de patients (18 %) dont le diagnostic n'a pas pu être confirmé génétiquement n'affecte pas la validité externe de l'étude.
- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont standards et jugés adéquats, bien que la valeur minimale des concentrations de C-LDL (≥ 1,8 mmol/l) soit jugée basse par les cliniciens consultés. En pratique clinique, les patients atteints d'HFHo sous thérapie hypolipémiante stable et optimisée ont des valeurs beaucoup plus élevées.
- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Leur âge moyen était de 42 ans et 2 adolescents (1 dans chaque groupe) ont été inclus. Au total, 15 % des patients ont été identifiés comme étant porteurs d'un génotype négatif-négatif et 32 % comme étant porteurs d'un génotype nul-nul.
- Au départ, les concentrations moyennes de C-LDL calculées sont de 6,6 mmol/l; comme attendu, elles sont plus élevées chez les patients porteurs d'un génotype nul-nul (8,1 mmol/l) que chez ceux présentant un génotype non nul (5,9 mmol/l).
- La majorité des patients (94 %) prenaient une statine (dont 77 %, à haute dose), 77 % recevaient un inhibiteur de la PCSK9, 75 % de l'ézétimibe, 25 %, du lomitapide et 34 % recevaient l'aphérèse du C-LDL. En moyenne, 63 % des patients recevaient au moins 3 traitements hypolipémiants de façon concomitante.
- La majorité des patients (91 %) avait des antécédents de maladies cardiovasculaires et 52,3 % de ceux-ci avaient une maladie coronarienne établie (infarctus du myocarde aigu ou silencieux, angine chronique stable ou instable ou de revascularisation coronarienne).
- La population étudiée est relativement représentative de celle traitée au Québec. Les patients ayant été inclus représentent l'éventail des phénotypes rencontrés en pratique clinique. Toutefois, la proportion de patients sous aphérèse du C-LDL dans l'étude est inférieure à celle du Québec, ce qui entache quelque peu la validité externe de l'étude.
- Le placebo est un comparateur adéquat dans le contexte d'un traitement d'appoint chez une population recevant déjà une thérapie hypolipémiante optimisée.

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

Les résultats démontrent qu'à 24 semaines, la différence quant à la variation des concentrations de C-LDL calculées obtenue chez les patients traités par l'évinacumab par rapport au groupe placebo est statistiquement significative, tant en pourcentage (-49,0 %) qu'en variation absolue (-3,4 mmol/l). La réduction statistiquement significative des concentrations d'ApoB, de cholestérol non-HDL et de cholestérol total est d'une ampleur similaire à celles de C-LDL, jugée appréciable par les cliniciens consultés. De plus, la différence quant à la proportion de patients ayant obtenu une réduction des concentrations de C-LDL calculées d'au moins 30 % et 50 % chez les patients traités par l'évinacumab par rapport au groupe placebo est statistiquement significative. Bien que les patients ayant reçu l'évinacumab étaient moins nombreux à remplir les critères américains d'admissibilité à l'aphérèse du C-LDL que ceux ayant reçu le placebo après 24 semaines, la différence entre les 2 groupes n'est pas statistiquement significative. En ce qui a trait à la proportion de patients qui remplissaient les critères européens d'admissibilité à l'aphérèse du C-LDL, la différence est en faveur des patients traités par l'évinacumab. Toutefois, en raison de l'échec de la séquence hiérarchisée, l'analyse statistique pour ce paramètre est exploratoire. Il en va de même pour la proportion de patients qui avait des concentrations de C-LDL calculées inférieures à 2,6 mmol/l.

Les résultats des analyses de sous-groupes présélectionnées exploratoires corroborent ceux de l'analyse principale, quels que soient la thérapie hypolipémiante reçue et le génotype.

Par ailleurs, les résultats des questionnaires de qualité de vie *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) et *EuroQoL 5-Dimension* (EQ-5D) prévus au protocole ne sont pas présentés. Cela est déploré dans le contexte d'une maladie qui affecte la qualité de vie de façon très importante.

#### Étude ELIPSE-OLTP – Prolongation 24 semaines (≥ 12 ans)

Après la période à double insu, 64 des 65 patients répartis dans ELIPSE-DBTP (évinacumab : 44 patients; placebo : 20 patients) ont intégré la phase de prolongation à devis ouvert ELIPSE-OLTP de 24 semaines au cours de laquelle ils ont tous reçu l'évinacumab à la posologie recommandée de 15 mg/kg toutes les 4 semaines. À la semaine 48, la variation moyenne en pourcentage des concentrations de C-LDL calculées par rapport à la valeur initiale d'ELIPSE-DBTP est de -46,3 %. La réduction est de 42,7 % chez les patients initialement affectés au groupe évinacumab (n = 44; 48 semaines d'évinacumab en continu) et de 55,8 % chez ceux initialement affectés au groupe placebo (n = 20; 24 semaines d'évinacumab en continu). Finalement, l'ampleur de la réduction est similaire quel que soit le génotype.

#### Étude CL-1719 à long terme – Analyses intermédiaires (≥ 12 ans)

L'étude CL-1719 est une étude de phase 3 multicentrique, non comparative, à devis ouvert et d'une durée de 4 ans qui a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité à long terme de l'évinacumab administré à raison de 15 mg/kg toutes les 4 semaines en ajout au standard de soins chez des patients âgés de 12 ans ou plus atteints d'HFH. L'étude est toujours en cours et seules des analyses intermédiaires sont consultables (monographie de produit). Les mêmes critères d'inclusion et d'exclusion que dans l'étude ELIPSE-DBTP ont été utilisés. Les patients pouvaient provenir de l'étude ELIPSE-OLTP ou de l'étude 1331 (phase 2). De nouveaux patients naïfs à l'évinacumab pouvaient également participer.

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

#### *Patients en provenance d'ELIPSE-OLTP uniquement*

Les résultats d'une analyse intermédiaire portant sur les patients en provenance de l'étude ELIPSE-OLTP montrent une diminution de 50 % des concentrations de C-LDL calculées à 24 semaines (n = 60), de 44 % à 48 semaines (n = 56) et de 40 % à 96 semaines (n = 48) par rapport à la valeur initiale d'ELIPSE-DBTP.

#### *Tous patients confondus (en provenance d'ELIPSE-OLTP et de l'étude 1331 ou nouveaux patients)*

Une analyse intermédiaire portant sur 86 patients indique une réduction moyenne des concentrations de C-LDL calculées par rapport à la valeur initiale de 44 %.

#### *Adolescents uniquement*

Les résultats d'une analyse intermédiaire portant sur 14 adolescents, soit 2 provenant d'ELIPSE-OLTP et 12 nouveaux patients n'ayant auparavant jamais reçu d'évinacumab, montrent une réduction moyenne des concentrations de C-LDL calculées de 55 % par rapport à la valeur initiale après 24 semaines chez des patients dont la valeur initiale et la valeur postérieure des concentrations de C-LDL calculée étaient connues à la semaine 24 (n = 12). Dans l'ensemble, le profil d'efficacité de l'évinacumab chez les adolescents est généralement semblable à celui observé chez les adultes atteints d'HFHo.

Les résultats de l'étude CL-1719 laissent penser que l'ampleur de la réduction des concentrations de C-LDL pourrait diminuer dans le temps. Toutefois, la portée des résultats est limitée, notamment par la nature intermédiaire des analyses ainsi que par la proportion non négligeable de patients ayant modifié leur thérapie hypolipémiante (y compris la fréquence de l'aphérèse du C-LDL).

#### Étude CL-17000 – Partie B (5 à 11 ans)

L'étude CL-17100 est un essai multicentrique à devis ouvert sans groupe comparateur visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'évinacumab en ajout au standard de soins chez des enfants âgés de 5 à 11 ans atteints d'HFHo. Les critères cliniques utilisés pour le diagnostic sont identiques à ceux de l'étude ELIPSE-DBTP. Les critères d'inclusion et d'exclusion étaient également similaires, sauf que les enfants devaient avoir des concentrations de C-LDL calculées de 3,36 mmol/l ou plus malgré un traitement optimisé, ainsi qu'un poids  $\geq 15$  kg.

La partie B (n = 14) a évalué l'efficacité et l'innocuité de l'évinacumab administré à raison de 15 mg/kg toutes les 4 semaines pendant 24 semaines. L'âge moyen est de 9,1 ans et les concentrations de C-LDL moyennes calculées au départ sont de 6,8 mmol/l. De plus, 86 % des enfants prenaient des statines (dont 50 % de haute intensité), 93 %, de l'ézétimibe, 14 %, du lomitapide et 50 % étaient sous aphérèse du C-LDL (toutes les semaines : 21 %; toutes les 2 semaines : 29 %). Aucun enfant n'a reçu d'inhibiteur de la PCSK9. Tous les enfants inclus dans la partie B l'ont terminée.

À la semaine 24, la variation moyenne en pourcentage des concentrations de C-LDL calculées par rapport à la valeur initiale était de -48,3 %. La réduction des concentrations de C-LDL calculées est similaire quels que soient l'âge, le sexe, le génotype et la thérapie hypolipémiante concomitante (statines, ézétimibe, lomitapide et aphérèses du C-LDL). Après 24 semaines, le profil d'efficacité de l'évinacumab chez les enfants âgés de 5 à 11 ans est similaire à celui chez les adultes et les adolescents de 12 ans ou plus.

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

## Innocuité

### Étude ELIPSE-DBTP – 24 semaines (≥12 ans)

#### Sommaires des effets indésirables observés de l'étude pivot ELIPSE-DBTP

| Événements indésirables (EI)              | Évinacumab<br>(n = 44) <sup>a</sup> | Placebo<br>(n = 21) <sup>a</sup> |
|-------------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|
| EI tous types/grades, n (%)               | 29 (66 %)                           | 17 (81 %)                        |
| EI graves, n (%)                          | 2 (5 %)                             | 0                                |
| Urosepsis                                 | 1 (2 %) <sup>b</sup>                | 0                                |
| Tentative de suicide                      | 1 (2 %) <sup>b</sup>                | 0                                |
| EI menant à l'abandon de l'étude, n       | 0                                   | 0                                |
| Variation C-HDL <sup>c</sup>              | -29,6 %                             | +0,8 %                           |
| Décès, n                                  | 0                                   | 0                                |
| Développement d'anticorps anti-évinacumab | 0                                   | 0                                |

a Au cours de la période à double insu, 1 patient du groupe placebo a reçu par erreur de l'évinacumab lors de la visite de la semaine 20. Les données d'innocuité de ce patient ont été analysées dans le groupe évinacumab; par conséquent, la taille de l'échantillon de l'ensemble d'analyse d'innocuité a été ramenée de 22 à 21 patients pour le groupe placebo et est passée de 43 à 44 patients pour le groupe évinacumab.

b Le patient a récupéré.

c Variation moyenne en pourcentage des concentrations de C-HDL à 24 semaines par rapport à la valeur initiale.

Les effets indésirables les plus fréquents de l'évinacumab par rapport au placebo sont les symptômes pseudo-grippaux (5 patients [11 %] contre 0 patient) et la rhinorrhée (3 patients [7 %] contre 0 patient). Parmi les effets indésirables rapportés uniquement chez les patients ayant reçu l'évinacumab, il y a le prurit au site de perfusion, la gastroentérite, la toux, la carie dentaire, la dyspepsie et les étourdissements; ils ont chacun été rapportés chez 2 patients. Aucun événement cardiovasculaire ni aucun cas de rhabdomyolyse/myopathie n'a été rapporté. De plus, aucun patient n'a rempli les critères de lésions hépatiques induites par un traitement (loi de Hy).

### Étude ELIPSE-OLTP – Prolongation 24 semaines (≥ 12 ans)

Le profil d'innocuité est similaire à celui de l'étude ELIPSE-DBTP; aucun nouveau signal d'innocuité n'a été observé.

### Étude CL-1719 à long terme – Analyses intermédiaires (≥ 12 ans)

Selon des analyses intermédiaires chez tous les patients – au nombre de 115 – traités sur une durée moyenne de 53 semaines (4 à 132 semaines), 76 patients (66,1 %) ont rapporté au moins 1 effet indésirable et 1 seul abandon a été rapporté (grossesse). Quant aux effets indésirables graves, ils sont survenus chez 16 patients (13,9 %). Le décès d'un homme de 54 ans (arrêt cardiaque) et celui d'une femme de 54 ans (infarctus du myocarde) se sont produits. Les 2 décès ont été jugés comme n'étant probablement pas liés au traitement. En ce qui a trait à l'immunogénicité, 2 patients ont présenté un faible titre d'anticorps anti-évinacumab; ces derniers n'ont eu aucun effet apparent sur l'innocuité, l'efficacité ou les concentrations d'évinacumab. Le profil d'innocuité observé chez les 14 adolescents inclus concordait avec celui des adultes atteints d'HFHo.

### Étude CL-17000 – Analyses intermédiaires (5 à 11 ans)

La Partie C est une étude de prolongation des parties A et B visant à évaluer l'innocuité à long terme (n = 20) pendant 48 semaines, en plus d'une période de suivi de 24 semaines (en cours). Des analyses

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

intermédiaires chez 20 enfants traités par l'évinacumab sur une durée médiane de 50 semaines rapportent que le profil d'innocuité observé chez ces enfants correspond au profil d'innocuité observé chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans ou plus, avec l'effet indésirable supplémentaire de la fatigue. La fatigue a été signalée chez 3 enfants (15 %). En ce qui a trait à l'immunogénicité, 1 patient (5 %) a présenté un faible titre d'anticorps anti-évinacumab. Chez cet enfant, il n'y a eu aucun effet apparent sur l'innocuité, l'efficacité ou les concentrations d'évinacumab. Somme toute, le profil d'innocuité de l'évinacumab semble acceptable chez des patients atteints d'HFHo âgés de 5 ans ou plus, d'après les données actuellement consultables.

### **Perspective du patient**

Au cours de l'évaluation de l'évinacumab, l'INESSS a reçu 1 communication conjointe d'associations de patients, la *Canadian Organization for Rare Disorders* (CORD) et la *Canadian Heart Patient Alliance* (CHPA). Bien qu'il n'y ait pas d'association de patients spécifique à l'HFHo, plusieurs patients atteints de cette maladie sont membres de la CORD ou de la CHPA. Les informations présentées sont basées sur les résultats d'un sondage mené auprès de 12 répondants (10 patients atteints d'HFHo et 2 aidants) ainsi que sur des entretiens individuels réalisés auprès de 6 personnes (5 patients et 1 aidant). Au total, 6 répondants ont rapporté leur expérience de l'évinacumab.

La maladie implique toute la famille étant donné que plusieurs membres de la famille proche et étendue peuvent être atteints de la forme homozygote ou de la forme hétérozygote. Un patient qui a eu un infarctus à 23 ans rapporte le décès soudain de son frère des suites d'une crise cardiaque alors qu'il n'avait que 25 ans. Les patients et les aidants ont signalé que le stress lié à l'HFHo n'était pas seulement dû aux symptômes physiques, mais également au fait de vivre dans la perspective d'un avenir très incertain et imprévisible. Au-delà des conséquences physiques et psychologiques, la maladie a des impacts sociaux et économiques. Pour de nombreux patients, la vie tourne autour de l'aphérèse du C-LDL (ou de la plasmaphérèse pour ceux qui n'ont pas accès ou ont des contre-indications à l'aphérèse du C-LDL). Certains patients plus jeunes ont exprimé des inquiétudes quant à l'impact de leur maladie sur leur éducation et leur vie sociale, en partie à cause de la durée du traitement, mais également en raison des conséquences sur le niveau d'énergie. Certains autres patients ne peuvent pas aller à l'école ni travailler à temps plein tandis que d'autres ne sont pas en mesure d'occuper un emploi. Certains patients sont tellement épuisés après leur traitement qu'ils ne peuvent même pas conduire par la suite et doivent demander de l'aide.

Dans l'ensemble, environ 75 % de tous les répondants ont déclaré avoir présenté des concentrations de C-LDL très élevées et les autres, des concentrations modérées. Environ la moitié avaient subi des événements cardiovasculaires modérés ou graves, dont l'athérosclérose, un accident vasculaire cérébral, une fibrillation auriculaire ou un infarctus. Environ la moitié ont déclaré avoir des xanthomes et des xanthélasmas ainsi qu'avoir ressenti des douleurs thoraciques d'intensité modérée à grave. La plupart des patients ont subi plusieurs interventions chirurgicales et certains ont eu des complications.

Tous les patients ont exprimé des inquiétudes quant à leur traitement actuel (aphérèse du C-LDL, statines, évolocumab et autres médicaments) pour contrôler efficacement leurs concentrations de C-LDL. Ils sont très préoccupés par la probabilité de devoir subir une intervention chirurgicale avant ou à la suite d'événements cardiovasculaires futurs, ce qui a un impact sur leur qualité de vie et leur espérance de vie. Un patient a rapporté l'impression d'avoir dans le corps une bombe à retardement qui pourrait exploser.

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

à tout moment. Idéalement, les patients préféreraient un traitement qui pourrait éliminer le besoin d'aphérèse du C-LDL, comme dans le cas de leurs parents ou d'autres membres de leur famille atteints d'HFHe qui reçoivent uniquement des traitements médicamenteux. Ils veulent une thérapie qui maintiendrait de manière fiable et durable leurs concentrations de C-LDL à des niveaux normaux ou presque normaux, ce qui leur permettrait de subir moins de pics, de réduire la fréquence de l'aphérèse du C-LDL et, surtout, de réduire le risque d'événements cardiovasculaires. Les patients rapportent que leur qualité de vie serait grandement améliorée par la réduction de la fréquence des aphérèses.

Des 6 patients ayant fait l'essai de l'évinacumab, tous ont déclaré être très satisfaits des résultats en ce qui concerne autant la réduction de leurs concentrations de C-LDL que l'impact favorable sur leur qualité de vie. Ils ont pu réduire la fréquence de l'aphérèse du C-LDL, ce qui leur a permis de planifier leur participation à des événements sociaux et familiaux et de ne pas manquer autant de jours d'école ou de travail. Dans l'ensemble, ils se sentent beaucoup plus énergiques et optimistes (pour la 1<sup>re</sup> fois de leur vie). Parmi les effets indésirables liés à l'évinacumab, certains ont rapporté de légers essoufflements et un peu de fièvre. Aucun des patients n'a signalé avoir subi d'effets indésirables graves.

### **Perspective du clinicien**

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu 1 communication provenant d'un groupe de cliniciens composé de 8 médecins québécois spécialisés en dyslipidémies faisant également partie d'un groupe de médecins spécialistes canadiens (HF Canada). Les informations présentées dans cette communication sont basées sur leur expérience clinique collective, sur des études cliniques avec l'évinacumab auxquelles certains d'entre eux ont participé ainsi que sur l'examen de la littérature scientifique. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent aussi de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Au Québec, il n'y a pas de dépistage systématique de l'HFHo. La majorité des patients présentant un phénotype grave d'HFHo est diagnostiquée dans l'enfance en raison des xanthomes présentés par la majorité d'entre eux avant l'âge de 10 ans. Il est toutefois probable que certains patients présentant un phénotype moins grave ne soient pas encore diagnostiqués. À cet égard, les cliniciens estiment que toute personne de plus de 40 ans devrait avoir un bilan lipidique, ce qui permettrait notamment d'identifier des parents atteints d'HFHe non diagnostiquée. En déclenchant ainsi un dépistage en cascade de la famille, cela favoriserait un diagnostic plus précoce d'enfants atteints d'HFHo.

Les cliniciens suivent les lignes directrices de l'*European Atherosclerosis Society* (EAS) (Cuchel 2023a) pour poser le diagnostic phénotypique. Ce dernier est défini par des concentrations de C-LDL > 10 mmol/l avant le début d'un traitement (antérieurement > 13 mmol/l), la présence de xanthomes avant l'âge de 10 ans ainsi que la présence chez les 2 parents d'une HFHe confirmée. Des concentrations de C-LDL > 10 mmol/l sont suffisamment élevées pour soulever une suspicion clinique. En pratique, étant donné que l'HFHo est une maladie orpheline rare, tous les patients sont génotypés. Il est cependant difficile de prédire la gravité du phénotype associé à un génotype donné, même chez un patient ayant des variants bialléliques, qu'il soit un « vrai homozygote », un « hétérozygote composé » ou un « double hétérozygote ». De plus, étant donné que plusieurs variants pathogènes des récepteurs des LDL n'ont toujours pas été testés fonctionnellement de façon directe, il est possible qu'un seul allèle ait été détecté/identifié par les techniques actuelles chez un patient présentant un phénotype HFHo, surtout s'il n'est pas d'origine canadienne-française. Ce cas de figure n'exclut pas le diagnostic de l'HFHo, puisque le diagnostic phénotypique prévaut toujours sur le génotypique en cas d'incertitude des résultats génétiques.

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

Les analyses génotypiques cliniquement offertes couvrent la majorité des patients atteints d'HFHo d'origine canadienne-française. Au Québec, 9 mutations du gène des récepteurs des LDL sont responsables de près de 90 % des cas d'hypercholestérolémie familiale dans la population canadienne-française en raison des effets fondateurs. Une d'entre elles, la délétion de plus de 15 kb (Bas-Saint-Laurent), cause l'absence complète d'expression des récepteurs des LDL à la surface de la cellule (variant nul). Quant à la mutation p.Trp87Gly (anciennement appelée W66G) dans l'exon 3, elle est la plus fréquente dans les régions du Saguenay–Lac-Saint-Jean et de Chaudière-Appalaches. Cette mutation rend les récepteurs des LDL défectueux et ceux-ci expriment environ 25 % de l'activité normale. D'autres mutations sont également décrites dans la population canadienne-française (Assouline 1995, Davignon 1993).

L'aphérèse du C-LDL est le traitement de base de l'HFHo, typiquement à raison de 1 séance 1 fois par semaine ou 1 fois toutes les 2 semaines, et elle est offerte à tous les patients. Chez les enfants, elle est instaurée lorsque le poids est d'au moins 15 kg ou lorsque les accès veineux le permettent. Bien qu'efficace, l'aphérèse du C-LDL a un impact négatif majeur sur la qualité de vie des patients. Compte tenu du très haut risque de morbidité et morbidité cardiovasculaires de l'HFHo, la prise en charge repose également sur l'association de plusieurs classes de médicaments. Ceux utilisés en 1<sup>re</sup> intention sont les statines et l'ézétimibe. Par la suite, un inhibiteur de la PCSK9 (p. ex. l'évolocumab) est aussi envisagé, mais la réponse est variable selon le génotype. La diminution des concentrations de C-LDL varie de 0 % (génotype nul-nul) à environ 25 à 30 % (génotype non nul). Un essai thérapeutique avec l'évolocumab est effectué chez tous les patients âgés de 10 ans ou plus, y compris ceux présentant un génotype nul-nul; il est cessé lorsque l'absence de réponse est confirmée. Chez les adultes, le lomitapide pourra être tenté subséquemment; ce dernier est efficace, mais la plupart des patients éprouvent des troubles digestifs rendant son utilisation très difficile à long terme. Malgré les traitements actuellement offerts, la plupart des patients, tous génotypes confondus, ne parvient pas à abaisser leurs concentrations de C-LDL à des niveaux recommandés pour réduire les risques d'événements cardiovasculaires, y compris les décès. Bien que les patients porteurs d'un génotype nul-nul soient ceux ayant le moins bon pronostic, plusieurs d'entre eux ne survivant pas au-delà de 40 ans malgré une thérapie hypolipémiante optimisée (p. ex. homozygote pour la délétion de plus de 15 kb), un besoin important d'autres options thérapeutiques efficaces et sécuritaires est présent pour tous les patients atteints d'HFHo, selon les cliniciens.

La réponse au traitement est déterminée par la réduction des concentrations de C-LDL. Les concentrations de C-LDL sont une mesure intermédiaire largement acceptée pour évaluer l'impact sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires, ces derniers éléments étant les résultats cliniques les plus pertinents. En raison de la rareté de la maladie, les cliniciens ne s'attendent pas à ce qu'une étude clinique permette un jour d'évaluer l'impact d'un traitement sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires chez des patients atteints d'HFHo ni l'existence de la corrélation entre la réduction des concentrations de C-LDL et ces événements. En s'appuyant sur diverses études cliniques en HFHe et en hyperlipidémie non familiale avec divers traitements hypolipémiants ainsi que sur des données en HFHo provenant d'études observationnelles, les cliniciens sont d'avis que la réduction de C-LDL chez les patients atteints d'HFHo améliore la morbidité et la mortalité cardiovasculaires. Les lignes directrices de l'EAS (Cuchel 2023a) recommandent des valeurs cibles de C-LDL en HFHo, extrapolées à partir de recommandations d'experts (prévention primaire et secondaire). Toutefois, le principe général en pratique clinique est de maintenir les concentrations de C-LDL aussi basses que possible et aussi longtemps que possible. Dans leur

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

communication, le groupe de cliniciens mentionne qu'une réduction soutenue du C-LDL d'au moins 20 % à 30 % ou une réduction de la fréquence de l'aphérèse du C-LDL constituent une réponse cliniquement significative au traitement.

Dans l'étude ELIPSE-DBTP, la réduction des concentrations de C-LDL obtenues avec l'évinacumab par rapport au placebo à 24 semaines est cliniquement significative, de l'avis de tous les cliniciens. L'ampleur de la diminution est jugée importante et elle est similaire à celle obtenue avec le lomitapide. Dans sa lettre, le groupe de cliniciens partage le cas d'une patiente d'origine canadienne-française gravement atteinte chez laquelle l'évinacumab, ajouté à une thérapie hypolipémiante composée d'une statine, d'ézétimibe et de lomitapide, a entraîné une réduction additionnelle importante des concentrations de C-LDL ainsi que la régression significative de plaques non calcifiées mobilisables (Khoury 2023). Bien que les analyses intermédiaires d'une étude à long terme suggèrent une possible baisse d'efficacité dans le temps, il est difficile d'en juger adéquatement, puisqu'on ne sait pas exactement si la baisse d'efficacité est due à une perte de réponse à l'évinacumab ou à une modification de la thérapie hypolipémiante concomitante. Les données consultables en pédiatrie (5 à 11 ans et 12 à 17 ans) suggèrent que le niveau d'efficacité de l'évinacumab est similaire à celui obtenu chez les adultes. Quant au profil d'innocuité, les cliniciens n'ont pas d'inquiétude particulière. La réduction de C-HDL observée chez les patients ayant reçu de l'évinacumab est attendue puisque lorsque le cholestérol total diminue, le C-HDL diminue. Ce phénomène se produit également avec les statines. Le bénéfice cardiovasculaire probable de la réduction du C-LDL chez les patients atteints d'HFHo dépasse tout risque théorique associé à la réduction du C-HDL, selon eux. Par ailleurs, rien ne laisse présager un profil d'innocuité différentiel chez la population pédiatrique. Bien que nous n'ayons pas de données portant sur l'impact de la réduction des concentrations de C-LDL par l'évinacumab sur les hormones sexuelles et la puberté, un clinicien a mentionné que la diminution des concentrations de C-LDL sous l'effet d'autres traitements hypolipémiants (p. ex. statines) n'a pas entraîné de modification cliniquement significative des hormones sexuelles et sur la puberté, ce qui était la crainte initialement suscitée par ces traitements vu le rôle du cholestérol dans la synthèse des hormones stéroïdiennes. Les cliniciens ne s'attendent donc pas à des modifications sur ces paramètres dans le cas de l'évinacumab. Bien que les données à long terme proviennent d'analyses intermédiaires, le profil à long terme semble toujours favorable, à la lumière des données connues. Le groupe de cliniciens a mentionné que l'évinacumab semble être également très bien toléré dans les études cliniques portant sur l'hypercholestérolémie réfractaire ou sur d'autres dyslipidémies (Rosenson 2020, Rosenson 2023).

Un clinicien a rapporté son expérience clinique avec l'évinacumab chez quelques patients. Une réponse de grande ampleur est survenue chez 1 patient (soit une diminution de plus de 60 % des concentrations de C-LDL). Il demeure conscient que tous les patients n'obtiendront pas cette ampleur de réponse. Finalement, aucun problème d'innocuité n'est survenu jusqu'à présent.

Advenant son inscription, l'évinacumab viendrait s'ajouter à l'arsenal thérapeutique pour la majorité des patients. Bien que cette possibilité n'ait pas été évaluée dans les études cliniques, les cliniciens sont d'avis que l'évinacumab pourrait permettre de diminuer la fréquence de l'aphérèse du C-LDL chez certains patients. Compte tenu du fait que l'aphérèse du C-LDL a un impact négatif majeur sur la qualité de vie des patients, les cliniciens jugent que toute diminution de la fréquence serait favorable sur cet aspect. Le groupe de cliniciens qui a écrit la communication commune a mentionné que certains patients sélectionnés pourraient cesser l'aphérèse du C-LDL. Dans certains cas, l'évinacumab pourrait être tenté

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

avant l'évolocumab, notamment chez les patients ayant un génotype nul-nul et connus pour ne pas répondre à l'évolocumab. Les cliniciens sont d'avis que l'évinacumab serait une option thérapeutique pour la presque totalité des patients atteints d'HFHo; la seule exception concerne ceux ayant une allergie. Il pourrait être débuté le plus tôt possible en tenant compte des données d'innocuité. L'enfance représente une fenêtre d'opportunité afin de prévenir ou de retarder le développement d'une athérosclérose prématurée et des manifestations cardiovasculaires. Plus les interventions visant à abaisser les concentrations de C-LDL sont précoces et agressives, meilleure est la probabilité de modifier considérablement l'évolution de la maladie.

### **Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique**

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, ainsi que des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur la valeur thérapeutique :

- L'HFHo est une maladie génétique rare caractérisée par des concentrations élevées de C-LDL à l'origine de manifestations cardiovasculaires précoces. Le nombre exact de patients québécois atteints d'HFHo est incertain; en 2022, 36 étaient inscrits au registre canadien d'hypercholestérolémie familiale.
- L'objectif du traitement de l'HFHo est de réduire les concentrations de C-LDL afin de diminuer le risque d'événements cardiovasculaires et la mortalité associée. Il repose sur la diète, l'activité physique, les médicaments hypolipémiants et l'aphérèse du C-LDL.
- Malgré l'optimisation de leur prise en charge, la plupart des patients atteints d'HFHo, tous génotypes confondus, n'atteint pas les valeurs cibles de C-LDL reconnues pour réduire les événements cardiovasculaires et la mortalité qui en découle. Il subsiste donc un besoin important d'options supplémentaires afin de permettre aux patients d'atteindre des valeurs cibles de C-LDL ou de s'en rapprocher et ainsi de réduire ce fardeau auquel ils sont exposés.
- La présente évaluation repose sur 1 étude de bonne qualité méthodologique complétée par des données non comparatives à devis ouvert afin de documenter l'efficacité et l'innocuité à long terme ainsi que celles chez les enfants âgés de 5 à 11 ans.
- Après 24 semaines, les résultats démontrent que l'évinacumab réduit de façon statistiquement significative les concentrations de C-LDL comparativement au placebo, tous 2 en ajout à une thérapie hypolipémiante optimisée. Ils indiquent que c'est le cas quels que soient la thérapie hypolipémiante reçue, le génotype et l'âge des patients. Les cliniciens consultés sont d'avis que l'ampleur de la réduction est importante et cliniquement significative. Toutefois, l'ampleur des bénéfices sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires est inconnue.
- Les résultats d'analyses intermédiaires indiquent que l'ampleur de la réduction des concentrations de C-LDL pourrait diminuer quelque peu dans le temps, mais aucune conclusion formelle ne peut être faite à cet égard.
- Les profils d'innocuité et d'immunogénicité de l'évinacumab ont été jugés favorables par les cliniciens consultés.
- Les résultats des questionnaires de qualité de vie prévus au protocole n'ont pas été fournis. Ainsi, aucun constat ne peut être avancé à cet égard.

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

### **Délibération sur la valeur thérapeutique**

Les membres du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès sont unanimement d’avis que la valeur thérapeutique de l’évinacumab est reconnue pour le traitement de l’hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) chez les patients âgés de 5 ans ou plus.

#### **Motifs de la position unanime**

- Les membres reconnaissent le besoin de réduire le lourd fardeau de morbidité et de mortalité précoces auquel sont exposés les patients atteints d’HFHo.
- Ils sont d’avis qu’en ajout au standard de soins, l’évinacumab réduit de façon importante les concentrations de C-LDL, et ce, quels que soient l’âge et le génotype des patients. Ils adhèrent au fait que l’effet sur ce paramètre intermédiaire reconnu dans d’autres types d’hyperlipidémies devrait s’accompagner d’une diminution de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires dans le contexte de l’HFHo, même s’ils déplorent l’incapacité à savoir dans quelle mesure.
- Les membres estiment que son profil d’innocuité à court terme est acceptable. Malgré l’absence de données à long terme, ils sont d’avis que le rapport bénéfices-risques de l’évinacumab est largement favorable considérant les conséquences graves et inévitables de la maladie.
- Les membres sont particulièrement sensibles à l’impact considérable de l’aphérèse du C-LDL sur la qualité de vie des patients et de leur entourage. À cet égard, bien que cela demeure très incertain en l’absence de données démontrant cette possibilité, ils trouvent encourageant que les cliniciens consultés estiment que l’ajout de l’évinacumab au standard de soins pourrait éventuellement permettre à certains patients de réduire la fréquence des séances.
- Les membres sont d’avis que l’évinacumab répondrait à un important besoin de santé chez les patients atteints d’HFHo, et de façon plus marquée chez ceux âgés de moins de 10 ans, dont les options de traitement sont plus restreintes, ainsi que chez ceux porteurs d’un génotype nul-nul qui répondent moins bien aux options thérapeutiques actuellement offertes.

### **JUSTESSE DU PRIX**

Les coûts d’acquisition d’Evkeeza<sup>MC</sup> et de son principal comparateur, auquel il s’ajoute, se trouvent dans le tableau suivant.

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

## Coût d'acquisition d'Evkeeza<sup>MC</sup> et de son principal comparateur

| Coût d'acquisition d'Evkeeza® et de son principal comparateur |                                   |                                              |                                                          |
|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Médicament                                                    | Posologie considérée <sup>a</sup> | Prix unitaire <sup>b</sup>                   | Coût d'acquisition du traitement par année <sup>c</sup>  |
| Évinacumab,<br>Sol. Perf. I.V.<br>Evkeeza <sup>MC</sup>       | 15 mg/kg toutes les<br>4 semaines | 10 163,70 \$/fiolle de<br>150 mg/ml (2,3 ml) | <u>Adulte</u><br>459 576 \$                              |
|                                                               |                                   | 35 352,00 \$/fiolle de<br>150 mg/ml (8 ml)   | Pédiatrie (5 à 17 ans)<br>132 128, 264 256 ou 396 384 \$ |
| COMPARATEURS                                                  |                                   |                                              |                                                          |
| Standard de soins <sup>d</sup>                                |                                   |                                              | s. o. <sup>e</sup>                                       |

C-LDL : Cholestérol des lipoprotéines de basse densité; s. o. : Sans objet; Sol. Perf. I.V. : Solution pour perfusion intraveineuse.

a La posologie considérée est celle recommandée dans la monographie de produit.

b Il s'agit des prix de vente garantis soumis par le fabricant.

c Ce calcul tient compte d'une utilisation parfaite des médicaments et inclut les pertes de médicament. Il exclut toutefois le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste. Ce coût est calculé pour un adulte de 76 kg de poids corporel, puis pour la population pédiatrique à des intervalles de 23 kg ou moins, de 24 à 46 kg et de 47 à 69 kg correspondant à l'utilisation de 1, 2 et 3 fioles de 2,3 ml respectivement. À noter que selon le poids réel du patient pédiatrique, le coût d'acquisition du traitement pourrait parfois être supérieur aux coûts estimés.

d Il correspond généralement à un régime alimentaire faible en gras et l'utilisation d'une thérapie hypolipémiante optimisée pouvant être composée de statines à hautes doses, de l'ézétimibe, de l'évolocumab (chez les patients de 10 ans ou plus), du lomitapide (chez les adultes uniquement) et de l'aphérèse du C-LDL. L'évinacumab s'ajoute à ce standard de soins.

e À des fins de simplification, les coûts associés au standard de soins ne sont pas présentés, puisque l'évinacumab est un traitement d'appoint à ce dernier. Par ailleurs, il n'est pas attendu que l'ajout de l'évinacumab influence les coûts du standard de soins.

## RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le fabricant a soumis une analyse coût-utilité qui a entre autres pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) de l'évinacumab comparativement au lomitapide pour le traitement de patients adultes et pédiatriques âgés de 5 ans ou plus atteints d'HFHo. Cette analyse concluait que l'évinacumab représentait une stratégie de traitement dominante comparativement au lomitapide.

Selon l'INESSS, cette analyse ne peut être retenue. Dans un 1<sup>er</sup> temps, il juge que le comparateur choisi par le fabricant n'est pas adéquat. Au regard des données de facturation de la RAMQ, le lomitapide est très peu utilisé au Québec. Il est par ailleurs peu probable qu'il soit remplacé en pratique. De l'avis des cliniciens consultés, l'évinacumab s'administrerait en ajout à une thérapie hypolipémiante optimisée, comme observé dans l'étude ELIPSE. Dans un 2<sup>e</sup> temps, l'Institut a relevé plusieurs limites, lesquelles portent atteinte à la validité du modèle. Les principales sont les suivantes :

- Principales sources de données : Pour informer son modèle, le fabricant retient plusieurs références dont les populations sont hétérogènes et leur validité externe n'est pas toujours adéquate.
- Paramètre intermédiaire : Bien que l'INESSS reconnaisse que la baisse des concentrations de C-LDL est probablement associée à une diminution de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires, une incertitude demeure quant à l'ampleur de cette dernière, puisque ce lien n'a pas été étudié chez les patients atteints d'HFHo ni chez les utilisateurs de l'évinacumab.
- Hypothèses structurantes du modèle : L'INESSS estime que la validité externe du modèle, principalement par rapport au risque cardiovasculaire et à l'histoire naturelle de la maladie, est fortement entachée. Entre autres, le risque instantané d'événements coronariens, selon l'âge, est particulièrement surestimé comparativement à ce qui a été observé dans une étude rétrospective

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

(Tromp 2022). Par ailleurs, la méthodologie employée pour estimer le nombre d'événements cardiovasculaires non mortels est hautement incertaine.

- **Caractéristiques des patients :** D'après l'étude pivot (Raal 2020) et le *Canadian HoFH Registry* (Brown 2023), la majorité de la cohorte de patients devrait avoir un historique de maladie coronarienne. Toutefois, les patients intégrés dans le modèle sont considérés comme étant sans aucun antécédent. La structure du modèle ne permettant pas de considérer ces antécédents, il est difficile de prévoir la direction de l'impact potentiel sur les résultats.

Les limites précédentes sont également valables pour la population âgée de 5 à 11 ans; s'y ajoute l'absence de données comparatives dans l'étude clinique CL-17100. Dans ce contexte, l'INESSS n'est pas en mesure d'évaluer l'efficacité de l'évinacumab chez cette population. Chez les patients âgés de 12 ans ou plus, au vu des constats cliniques et des limites importantes précitées, une analyse coût-conséquences est plutôt privilégiée. Les principales caractéristiques de cette analyse et ses résultats se trouvent ci-dessous.

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

|                                         |                                                                                                             |
|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Type d'analyse</b>                   | Coût-conséquences                                                                                           |
| <b>Population ciblée</b>                | Pour le traitement des patients âgés de 12 ans ou plus atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote |
| <b>Traitements comparés</b>             | Évinacumab en ajout au standard de soins comparativement au standard de soins seul                          |
| <b>Perspective de l'analyse retenue</b> | Ministère de la Santé et des Services sociaux                                                               |
| <b>Horizon temporel</b>                 | 1 an                                                                                                        |
| <b>Sources des données cliniques</b>    | ELIPSE-DBTP (efficacité et innocuité)                                                                       |
| <b>Coûts considérés</b>                 | D'acquisition                                                                                               |

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

**Résultats de l'analyse coût-conséquences comparant Evkeeza<sup>MC</sup> en ajout au standard de soins comparativement au standard de soins seul pour le traitement des patients âgés de 12 ans ou plus atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote**

|                                                                                                                               | Évinacumab<br>en ajout au standard de soins                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Placebo<br>en ajout au standard de soins |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| Données cliniques                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                          |
| Efficacité : Variation moyenne en pourcentage des concentrations de C-LDL par rapport à la valeur de base à la semaine 24 (%) | -47,1 <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | +1,9                                     |
| Autres paramètres cliniques                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                          |
| Morbidité et mortalité CV                                                                                                     | Il n'est pas possible d'évaluer les bénéfices potentiels quant à la morbidité et la mortalité cardiovasculaires.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                          |
| Aphérèse du C-LDL                                                                                                             | Bien que les patients ayant reçu l'évinacumab étaient moins nombreux à remplir les critères américains d'admissibilité à l'aphérèse du C-LDL que ceux ayant reçu le placebo, la différence entre les 2 groupes n'est pas statistiquement significative. Une incertitude demeure quant à la proportion de patients en mesure de réduire la fréquence de leur aphérèse du C-LDL et quant à la variation des concentrations de C-LDL à la suite de cette modification. Les cliniciens consultés sont d'avis que l'arrêt de l'aphérèse du C-LDL serait peu probable, mais qu'une réduction de sa fréquence pourrait être une option envisageable pour quelques patients. |                                          |
| Innocuité                                                                                                                     | Les effets indésirables ont été jugés comparables entre les 2 groupes. Aucun arrêt de traitement en raison d'effets indésirables n'a été répertorié pendant l'étude pivot ELIPSE-DBTP.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                          |
| Autres données                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                          |
| Fréquence d'administration                                                                                                    | Toutes les 4 semaines                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | s. o.                                    |
| Modalités d'administration                                                                                                    | Perfusion intraveineuse d'une durée de 60 minutes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | s. o.                                    |
| Données économiques                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                          |
| Coût de traitement moyen par patient (1 an)                                                                                   | 478 988 <sup>b</sup> \$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | s. o. <sup>c</sup>                       |

C-LDL : Cholestérol des lipoprotéines de basse densité; CV : Cardiovasculaire; s. o. : Sans objet.

- a Cette réduction est indépendante de l'activité résiduelle des récepteurs des LDL ou du traitement hypolipémiant de fond administré concomitamment (diverses combinaisons pouvant inclure statines, ézétimibe, inhibiteur de la PCSK9, lomitapide et aphérèse du C-LDL) selon les analyses de sous-groupes exploratoires préspecifiées de l'étude ELIPSE-DBTP.
- b Le coût de traitement inclut celui de l'évinacumab, des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste. Il tient compte d'une parfaite observance thérapeutique et inclut les pertes de médicament sur le plan individuel. Bien que l'horizon temporel de cette analyse soit de 1 an, il convient de rappeler qu'il s'agit d'un traitement chronique.
- c À des fins de simplifications, les coûts associés au standard de soins n'ont pas été présentés, puisque l'évinacumab est un traitement d'appoint à ce dernier et qu'il n'est pas attendu qu'il le modifie.

L'INESSS juge toutefois pertinent d'illustrer les résultats d'une analyse de scénario soumise par le fabricant traduisant un positionnement en ajout au standard de soins actuel. Pour ce scénario, le RCU est estimé à environ 4,7 M\$/QALY. Il est important de rappeler qu'aucune correction n'a été effectuée quant aux limites énumérées précédemment.

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

## CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX, ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES

L'HFHo impose un lourd fardeau aux patients et au système de soins de santé. Malgré l'arsenal thérapeutique actuellement offert, cette population de patients est exposée à un risque élevé de morbidité et de mortalité cardiovasculaires. Les concentrations élevées de C-LDL sont à l'origine d'une athérosclérose prématurée, ce qui entraîne un risque accru de maladie coronarienne se manifestant le plus souvent par un infarctus du myocarde ou une angine de poitrine, mais aussi par des AVC. Le registre canadien d'hypercholestérolémie familiale, créé en 2008, permet d'évaluer le fardeau de la maladie dans un contexte canadien. Une étude observationnelle a évalué des données tirées de ce registre et rapporte les données portant sur 48 Canadiens (dont 8 patients de moins de 18 ans) ayant reçu un diagnostic d'HFHo à un âge médian de 12 ans, recevant le standard de soins et ayant été suivis pendant une durée moyenne d'au moins 10 ans (Brown 2023). L'étude rapporte notamment que 47,9 % des patients ont présenté une sténose aortique modérée ou grave (âge médian de 25 ans; minimum : 8 ans), 14,6 % ont présenté au moins un infarctus du myocarde ou plus (âge médian de 30 ans; minimum : 16 ans) et 25,0 % ont présenté une angine de poitrine (âge médian de 28 ans; minimum : 12 ans). L'incidence du critère composé *Major Adverse Cardiovascular Events* (MACE) a fait l'objet d'une évaluation dans laquelle un MACE était défini par la survenue du 1<sup>er</sup> des 3 événements suivants : un décès, un infarctus du myocarde non mortel ou un AVC. L'âge médian de l'occurrence du 1<sup>er</sup> MACE était de 30 ans et 14,6 % des patients ont subi un MACE. Par ailleurs, 7 décès ont été signalés.

La majorité des patients atteints d'HFHo recevant une thérapie hypolipémiante optimisée n'atteint pas les cibles de concentration de C-LDL recommandées par les lignes directrices pour réduire les risques d'événements cardiovasculaires (y compris les décès). Des interventions médicales exigeant des ressources considérables sont souvent nécessaires chez plusieurs patients atteints d'HFHo en raison de la persistance des concentrations de C-LDL élevées. Selon les données de l'étude observationnelle du registre canadien d'hypercholestérolémie familiale, 43,8 % des patients ont subi au moins un pontage aorto-coronarien (âge médian du 1<sup>er</sup> pontage : 30 ans), 20,8 %, un remplacement valvulaire aortique (âge médian du 1<sup>er</sup> remplacement : 38 ans) et 20,8 %, au moins 1 intervention coronarienne percutanée (âge médian de la 1<sup>re</sup> intervention : 30 ans). L'ajout de l'évinacumab au standard de soins permettrait d'atteindre les cibles recommandées de concentration de C-LDL ou de s'en rapprocher, ce qui pourrait faire diminuer les événements cardiovasculaires. La réduction de la survenue d'événements cardiovasculaires constituerait un bénéfice tangible pour l'ensemble des composantes du système de santé. De plus, les données provenant d'une modélisation mathématique suggèrent que l'ajout de l'évinacumab au standard de soins augmenterait la survie à long terme des patients atteints d'HFHo par rapport à la thérapie hypolipémiante actuellement offerte (Gu 2023). Bien que la réalisation d'une étude visant à évaluer la survie chez cette petite population serait méthodologiquement difficile, ce qui justifie l'utilisation d'une modélisation mathématique, les résultats demeurent théoriques et doivent être interprétés avec précaution. En outre, les résultats d'une étude observationnelle avec un suivi à long terme de 20 ans suggèrent que chez des adultes atteints d'HFHe ayant commencé des statines durant l'enfance, la réduction des concentrations de C-LDL dès l'enfance a notamment réduit le risque de maladies cardiovasculaires à l'âge adulte, et aucun décès d'origine cardiovasculaire n'a été rapporté durant le suivi (Luirink 2019). Les données cliniques démontrent que l'évinacumab a entraîné une réduction cliniquement significative des concentrations de C-LDL chez la population pédiatrique, mais l'impact de ce traitement sur la trajectoire de l'HFHo est actuellement inconnu.

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

De plus, l'aphérèse du C-LDL est un traitement efficace, mais associé à une réduction considérable de la qualité de vie et à des limitations au travail ou à la fréquentation scolaire. Quelques données en contexte de vie réelle suggèrent que l'évinacumab aurait le potentiel de réduire la fréquence de l'aphérèse du C-LDL (Jeraj 2021, Shamsudeen 2023, Stefanutti 2022). Toutefois, en l'absence de données cliniques, l'impact de ce potentiel de réduction de la fréquence sur la qualité de vie et l'utilisation des ressources est incertain.

Par ailleurs, l'HFHo est associée à un fardeau psychologique considérable pour les patients, en raison non seulement de manifestations physiques peu esthétiques (xanthomes) et des complications causées par la maladie (procédure chirurgicale), mais aussi d'un certain nombre de facteurs psychosociaux, telle l'anxiété liée à l'apparition de complications cardiovasculaires. L'impact de l'évinacumab sur ces composantes est toutefois inconnu.

### **Analyse d'impact budgétaire**

Un examen sommaire de l'analyse d'impact budgétaire fournie par le fabricant a été effectué. Au cours de celui-ci, des analyses de sensibilité ont été réalisées sur les valeurs et paramètres ayant une incidence sur la population admissible au traitement, le marché et les parts de marché, ainsi que le coût des traitements et facteurs influençant ce coût. Après cet examen, l'INESSS s'attend à ce que l'inscription de l'évinacumab ait sur 3 ans une incidence supérieure à 10 M\$ sur le budget de la RAMQ ou des établissements de santé. Comme fixé par les modalités de sa mesure temporaire d'allègement des évaluations scientifiques économiques ([Avis aux fabricants, 2023](#)), il a donc réalisé une analyse d'impact budgétaire.

Les principales hypothèses de ces analyses ainsi que leurs résultats sont présentés ci-dessous.

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

## Principales hypothèses des analyses d'impact budgétaire

| Paramètre                                                                  | Valeurs (valeurs autres)                   |                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------------|
|                                                                            | Fabricant                                  | INESSS                                           |
| POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT                                        |                                            |                                                  |
| Nombre annuel cumulatif de personnes admissibles au traitement (sur 3 ans) | ■, ■ et ■                                  | 34, 36 et 37<br>(32, 32 et 32)<br>(38, 38 et 38) |
| MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS                                         |                                            |                                                  |
| Parts de marché d'évinacumab (sur 3 ans) <sup>a</sup>                      | ■, ■ et ■ %                                | 95, 95 et 95 %                                   |
| Principale provenance de ces parts de marché                               | En ajout au standard de soins <sup>b</sup> |                                                  |
| COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT                       |                                            |                                                  |
| Coût moyen par personne traitée par année                                  |                                            |                                                  |
| Évinacumab <sup>c</sup>                                                    | ■ \$                                       | 478 988 \$                                       |
| Standard de soins <sup>d</sup>                                             | ■ \$                                       | s. o. <sup>e</sup>                               |

s. o. : Sans objet.

a Représente les parts de marché attendues à la fin de l'année.

b Le fabricant émet l'hypothèse selon laquelle environ ■ % des parts de marché de l'évinacumab à la 3<sup>e</sup> année proviendraient de patients qui cesseraient le ■ pour le remplacer par l'évinacumab.

c Ce coût d'acquisition exclut celui du standard de soins.

d Consiste généralement en un régime alimentaire faible en gras et en l'utilisation d'une thérapie hypolipémiante optimisée pouvant être composée de statines à hautes doses, de l'ézétimibe, de l'évolocumab (chez les patients de 10 ans ou plus), du lomitapide (chez les adultes uniquement) et de l'aphérèse du C-LDL.

e À des fins de simplification, les coûts associés au standard de soins n'ont pas été présentés, puisqu'il n'est pas attendu que l'évinacumab le modifie en s'y ajoutant.

L'analyse d'impact budgétaire réalisée par l'INESSS comprend notamment ces différences :

- Population admissible au traitement : L'INESSS l'a estimé à partir des données médico-administratives de la RAMQ auxquelles il a accès, en s'appuyant notamment sur le nombre de patients ayant commencé l'évolocumab depuis son inscription sur les listes des médicaments.
- Parts de marché : Considérant l'avis des cliniciens qu'il a consultés, l'INESSS s'attend à ce que l'évinacumab soit adopté rapidement dans la pratique clinique chez la quasi-totalité des patients atteints d'HFHo âgés 5 ans ou plus, puisque les traitements standards actuellement offerts n'exercent pas un contrôle adéquat de leur lipidémie. De ce fait, les parts de marché de l'évinacumab ont été portées à 95 % dès la 1<sup>re</sup> année de l'analyse.
- Principale provenance de ces parts de marché : L'INESSS a retenu une provenance des parts de marché de l'évinacumab différente de celle avancée par le fabricant. Le fabricant estime que l'inscription de l'évinacumab viendrait modifier le standard de soins en remplaçant le lomitapide chez la plupart de ses utilisateurs. Toutefois, l'Institut ne s'attend pas à ce que le traitement remplace le lomitapide ou modifie le standard de soins, ce qui est appuyé par les cliniciens consultés. Il viendrait s'ajouter à tous les autres traitements qui composent celui-ci.
- Coût de traitement : L'INESSS a calculé un coût d'acquisition plus élevé que le fabricant en appliquant une distribution paramétrique au lieu d'un poids moyen, afin de mieux refléter l'utilisation des différents formats de fioles et les pertes en médicaments sur le plan individuel.

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

**Impacts budgétaires de l'inscription d'Evkeeza<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments pour le traitement d'appoint au standard de soins chez les patients âgés de 5 ans ou plus atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote**

| Perspective du budget de la RAMQ |                                       | An 1          | An 2                            | An 3          | Total           |
|----------------------------------|---------------------------------------|---------------|---------------------------------|---------------|-----------------|
| FABRICANT                        | Nombre de personnes                   | ■             | ■                               | ■             | ■               |
|                                  | Impact brut <sup>a,b</sup>            | ■ \$          | ■ \$                            | ■ \$          | ■ \$            |
|                                  | Impact net <sup>c</sup>               | ■ \$          | ■ \$                            | ■ \$          | ■ \$            |
| INESSS                           | Nombre de personnes                   | 32            | 34                              | 35            | 35 <sup>d</sup> |
|                                  | Impact brut <sup>a,b</sup>            | 13 368 860 \$ | 16 114 251 \$                   | 16 651 393 \$ | 46 134 504 \$   |
|                                  | Impact net <sup>c</sup>               | 13 411 675 \$ | 16 165 859 \$                   | 16 704 720 \$ | 46 282 254 \$   |
|                                  | Analyses de sensibilité déterministes |               | Scénario inférieur <sup>e</sup> |               | 41 312 750 \$   |
|                                  |                                       |               | Scénario supérieur <sup>f</sup> |               | 49 575 299 \$   |

- a À des fins de simplification, ces coûts sont présumés entièrement assumés par la RAMQ, alors que dans les faits, certaines catégories de bénéficiaires en assument une partie par le biais d'une franchise et d'une coassurance. Également, les établissements de santé peuvent aussi en assumer une partie à l'amorce du traitement ou en cas d'hospitalisation.
- b Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- c Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- d Nombre cumulatif de personnes qui auront amorcé le traitement à la 3<sup>e</sup> année.
- e Les estimations sont réalisées en tenant compte d'un nombre inférieur de patients admissibles à l'évinacumab (32, 32 et 32 sur 3 ans).
- f Les estimations sont réalisées en tenant compte d'un nombre supérieur de patients admissibles à l'évinacumab (38, 38 et 38 sur 3 ans).

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

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

**Valeur thérapeutique**

- En 2022, 36 Québécois atteints d'HFHo étaient inscrits au registre canadien d'hypercholestérolémie familiale; toutefois, leur nombre exact est inconnu.
- L'objectif du traitement de l'HFHo est de réduire les concentrations de C-LDL afin de faire diminuer le risque d'événements cardiovasculaires et la mortalité associée. Il repose sur la diète, l'activité physique, les médicaments hypolipémiants et l'aphérèse du C-LDL.
- Malgré l'optimisation de leur prise en charge, la plupart des patients atteints d'HFHo, tous génotypes confondus, n'atteignent pas les valeurs cibles de C-LDL reconnues pour réduire les événements cardiovasculaires et la mortalité qui en découle. Il subsiste donc un besoin important d'options supplémentaires.
- L'évaluation repose sur 1 étude de bonne qualité méthodologique complétée de sa phase d'extension à devis ouvert chez les patients de 12 ans et plus. Par ailleurs, des données non comparatives à devis ouvert documentent l'efficacité et l'innocuité de l'évinacumab chez des enfants âgés de 5 à 11 ans.
- Après 24 semaines, les résultats démontrent que l'évinacumab réduit de façon statistiquement significative les concentrations de C-LDL comparativement au placebo, tous 2 en ajout à une thérapie hypolipémiante optimisée.

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

- Les résultats d'analyses intermédiaires indiquent que l'ampleur de la réduction du C-LDL pourrait diminuer quelque peu dans le temps, mais aucune conclusion formelle ne peut être faite à cet égard.
- Les profils d'innocuité et d'immunogénicité de l'évinacumab ont été jugés favorables par les cliniciens consultés.

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

- Le prix de vente garanti de 1 fiole de 345 et de 1 200 mg d'évinacumab est d'environ 10 164 et de 35 352 \$, respectivement. Le coût d'acquisition de l'évinacumab vient s'ajouter à celui des autres traitements hypolipémiants constituant le standard de soins.
- Chez les patients âgés de 5 à 11 ans, l'efficacité n'a pu être évaluée faute de données comparant l'efficacité et l'innocuité relatives de l'évinacumab en traitement d'appoint au standard de soins, et en raison des limites méthodologiques de l'analyse relevées par l'INESSS.
- Chez les patients âgés de 12 ans ou plus, une analyse coût-conséquences a été retenue pour évaluer l'efficacité de l'évinacumab en traitement d'appoint au standard de soins. Selon cette analyse :
  - Les données provenant de l'étude ELIPSE-DBTP démontrent une réduction statistiquement significative procurée par l'évinacumab sur la variation moyenne en pourcentage des concentrations de C-LDL par rapport au placebo à la semaine 24 comparativement à la valeur de base. Toutefois, il n'est pas possible d'évaluer les bénéfices potentiels de l'évinacumab quant à la morbidité et à la mortalité cardiovasculaires. Pour ce qui est de l'innocuité, celle-ci semble similaire entre le groupe évinacumab et le groupe placebo. Le coût de traitement annuel moyen par patient est d'environ 478 988 \$.

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

- Des interventions médicales exigeant des ressources considérables sont souvent nécessaires chez plusieurs patients atteints d'HFHo en raison de la persistance des concentrations élevées de C-LDL. L'ajout de l'évinacumab au standard de soins permettrait d'atteindre les cibles recommandées de concentration de C-LDL ou de s'en rapprocher, ce qui pourrait faire diminuer les événements cardiovasculaires. Cela constituerait un bénéfice tangible pour l'ensemble des composantes du système de santé.
- Selon les cliniciens, la réduction des concentrations de C-LDL chez les patients atteints d'HFHo réduit la morbidité et la mortalité cardiovasculaires. Toutefois, l'ampleur de ces bénéfices après l'ajout de l'évinacumab au standard de soins est incertaine.
- Les données cliniques démontrent que l'évinacumab a entraîné une réduction cliniquement significative des concentrations de C-LDL chez la population pédiatrique, mais l'impact de ce traitement sur la trajectoire de l'HFHo est actuellement inconnu.
- Bien que cette possibilité n'ait pas été évaluée dans les études cliniques, les cliniciens sont d'avis que l'évinacumab pourrait permettre de diminuer la fréquence de l'aphérèse du C-LDL chez certains patients. Compte tenu de l'impact négatif majeur de cette dernière sur la qualité de vie des patients, les cliniciens jugent que toute diminution de la fréquence serait favorable sur cet aspect.
- Des coûts d'environ 46,3 M\$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ au cours des 3 premières années suivant l'inscription de l'évinacumab pour le traitement de l'HFHo chez les patients âgés de 5 ans ou plus. Ces estimations reposent sur l'hypothèse selon laquelle 35 patients seront traités au cours de ces années.

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

### **Délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi**

Les membres du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès ayant exercé leur droit de vote sont majoritairement d'avis de ne pas inscrire l'évinacumab sur les listes des médicaments pour le traitement de l'hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) chez les patients âgés de 5 ans ou plus.

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

#### **Motifs de la position majoritaire**

- Les membres conviennent du très grand besoin de santé qui persiste malgré l'arsenal thérapeutique offert, besoin de santé encore plus important chez ceux présentant un génotype nul-nul ainsi que chez les enfants de moins de 10 ans.
- Ils reconnaissent que l'évinacumab procure une réduction importante des concentrations de C-LDL. Ils déplorent toutefois la nature intermédiaire de ce paramètre et expriment des incertitudes quant à l'ampleur des bénéfices que le médicament procurerait sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires.
- Bien que l'ampleur de l'effet chez les enfants de 5 à 11 ans soit semblable à celle observée chez les patients âgés de 12 ans ou plus, les membres déplorent l'absence de données comparatives chez les enfants.
- Les membres estiment que l'évinacumab est bien toléré et que les données évaluées ne suscitent pas de préoccupation concernant son profil d'innocuité.
- Au regard des analyses économiques présentées, les membres jugent qu'en l'absence de données portant sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires, l'ampleur des bénéfices dérivés du paramètre intermédiaire est trop incertaine pour justifier un coût de traitement aussi élevé. Bien qu'aucune analyse coût-utilité n'ait été retenue, les membres jugent plausible que le ratio qui en découlerait soit très élevé. Ainsi, ils estiment peu probable que le coût d'acquisition de l'évinacumab puisse être suffisamment réduit pour en faire une option efficiente.
- Les membres sont d'avis que son remboursement engendrerait des coûts additionnels qui sont jugés très élevés, particulièrement dans le contexte où ils découleraient du traitement d'un faible nombre de patients; ils soulignent en outre que ces coûts seraient récurrents chaque année par la nature chronique de la maladie.

#### **Motifs de la position minoritaire**

- Les membres en défaveur d'un refus estiment que, considérant la réduction importante des concentrations de C-LDL procurée par l'évinacumab, il est plausible de s'attendre à une diminution marquée de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires.
- Ainsi, malgré la grande inefficience attendue de ce médicament, le grand besoin de santé et les bénéfices attendus justifieraient ses coûts additionnels à condition que le fabricant participe à une atténuation importante du fardeau économique.

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

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement de l'évinacumab pour le traitement de l'HFHo ne constitue pas une décision responsable, juste et équitable.

#### **INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION**

Advenant une entente d'inscription pour l'évinacumab, considérant que l'INESSS en a reconnu la valeur thérapeutique, l'indication reconnue proposée pour le traitement des patients atteints d'HFHo serait la suivante :

#### **Indication reconnue pour le paiement**

- ◆ pour le traitement d'appoint des personnes atteintes d'hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) :
  - dont le diagnostic est confirmé par génotypage ou par phénotypage;  
et
  - dont les concentrations de cholestérol des lipoprotéines de basse densité (C-LDL) sont élevées malgré un traitement optimisé. Par traitement optimisé, on entend :
    - chez les personnes de 5 à 11 ans, une thérapie comprenant au moins 2 hypolipémiants de classes différentes à doses optimales, à moins d'intolérance, de contre-indication ou d'inefficacité;  
ou
    - chez les personnes de 12 ans ou plus, une thérapie comprenant au moins 3 hypolipémiants de classes différentes à doses optimales, à moins d'intolérance, de contre-indication ou d'inefficacité.

Le phénotype est défini par les 3 éléments suivants :

- des concentrations de C-LDL > 10 mmol/l avant le début d'un traitement;
- la présence de xanthomes avant l'âge de 10 ans;
- la présence chez les 2 parents d'une hypercholestérolémie familiale hétérozygote confirmée.

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

Lors des demandes subséquentes, le médecin doit fournir les données qui permettent de démontrer les effets bénéfiques du traitement, soit une diminution d'au moins 20 % de C-LDL par rapport aux valeurs précédant le début du traitement par l'évinacumab. Les demandes subséquentes sont autorisées pour une durée maximale de 12 mois.

Les autorisations sont données à raison d'une dose maximale de 15 mg/kg toutes les 4 semaines.

Dans un souci de cohérence avec les présents travaux, l'INESSS recommande au ministre de modifier les indications reconnues pour l'évolocumab et le lomitapide.

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

Les indications deviendraient les suivantes :

#### Repatha<sup>MC</sup> (évolocumab)

- ◆ pour le traitement **d'appoint** des personnes atteintes d'hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) ~~confirmée par génotypage ou par phénotypage~~ :
  - **dont le diagnostic est confirmé par génotypage ou par phénotypage;**  
**et**
  - **dont les concentrations de cholestérol des lipoprotéines de basse densité (C-LDL) sont élevées malgré un traitement optimisé. Par traitement optimisé, on entend une thérapie comprenant au moins 2 hypolipémiants de classes différentes, à moins d'intolérance, de contre-indication ou d'inefficacité.** ~~lors d'intolérance, de contre-indication ou d'inefficacité à au moins 2 hypolipémiants de classes différentes à doses optimales.~~

Le phénotypage est défini par les 3 éléments suivants :

- ~~une~~ des concentrations de cholestérol des lipoprotéines de basse densité (C-LDL) > ~~13~~**10** mmol/l avant le début d'un traitement;
- la présence de xanthomes avant l'âge de 10 ans;
- la présence chez les 2 parents d'une hypercholestérolémie familiale hétérozygote confirmée.

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

Lors des demandes subséquentes, le médecin doit fournir les données qui permettent de démontrer les effets bénéfiques du traitement, soit une diminution d'au moins 20 % de C-LDL par rapport aux valeurs ~~de base~~ **précédant le début du traitement par l'évolocumab**. Les demandes subséquentes sont autorisées pour une durée maximale de 12 mois.

Les autorisations pour l'évolocumab sont données à raison d'une dose maximale de 420 mg toutes les 2 semaines.

#### Juxtapid<sup>MC</sup> (lomitapide)

- ◆ pour le traitement **d'appoint** des personnes atteintes d'hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) ~~confirmée par génotypage ou par phénotypage~~ :
  - **dont le diagnostic est confirmé par génotypage ou par phénotypage;**  
**et**
  - **dont les concentrations de cholestérol des lipoprotéines de basse densité (C-LDL) sont élevées malgré un traitement optimisé. Par traitement optimisé, on entend une thérapie comprenant au moins 2 hypolipémiants de classes différentes, à moins d'intolérance, de contre-indication ou d'inefficacité.** ~~lors d'intolérance, de contre-indication ou d'inefficacité à au moins 2 hypolipémiants de classes différentes à doses optimales;~~  
**et**
  - en association avec un traitement d'aphérèse des lipoprotéines de basse densité (C-LDL) à moins que l'accès à un centre d'aphérèse soit particulièrement difficile.

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

Le phénotypage est défini par les 3 éléments suivants :

- ~~une des concentrations de cholestérol des lipoprotéines de basse densité (C-LDL)~~ > ~~1310~~ mmol/l avant le début d'un traitement;
- la présence de xanthomes avant l'âge de 10 ans;
- la présence chez les 2 parents d'une hypercholestérolémie familiale hétérozygote confirmée.

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

Lors des demandes subséquentes, le médecin doit fournir les données qui permettent de démontrer les effets bénéfiques du traitement, soit une diminution d'au moins 20 % du C-LDL par rapport aux valeurs ~~de base~~ **précédant le début du traitement par le lomitapide. Les demandes subséquentes sont autorisées pour une durée maximale de 12 mois.**

Les autorisations pour le lomitapide sont données à raison d'une dose maximale quotidienne de 60 mg

Ces modifications peuvent être effectuées indépendamment de la décision concernant Evkeeza<sup>MC</sup>.

La recommandation d'ajustement du seuil de C-LDL inclus dans les critères de diagnostic phénotypique est basée sur la mise à jour des lignes directrices de l'*European Atherosclerosis Society* (EAS) (Cuchel 2023a) ainsi que sur l'avis des cliniciens consultés. Du point de vue pharmacoéconomique, cette dernière ne modifierait pas les conclusions des analyses réalisées antérieurement pour l'évolocumab ([INESSS 2016](#)) et le lomitapide ([INESSS 2015](#)). En ajout, l'INESSS ne s'attend pas à un impact important sur le budget de la RAMQ. Au Canada, la majorité des patients présentent des concentrations de C-LDL supérieures (15,0 mmol/l) au seuil proposé par le changement de critère au moment de leur diagnostic (Brown 2023). De plus, en raison de la gravité de la maladie, tous les patients actuellement diagnostiqués sont possiblement déjà en traitement. De ce fait, seuls les nouveaux patients seraient concernés par cette modification.

#### PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- Aljenedil S, Alothman L, Bélanger AM, et coll. Lomitapide for treatment of homozygous familial hypercholesterolemia: The Québec experience. *Atherosclerosis* 2020;310:54-63.
- Alothman L, Bélanger AM, Ruel I, Brunham LR, Hales L, Genest J, Akioyamen LE. Health-related quality of life in homozygous familial hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Lipidol* 2022;16(1):52-65.
- Assouline L, Levy E, Feoli-Fonseca JC, et coll. Familial hypercholesterolemia: molecular, biochemical, and clinical characterization of a French-Canadian pediatric population. *Pediatrics* 1995;96(2 Pt 1):239-46.
- Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et coll. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376(9753):1670-81.
- Bambauer R, Bambauer C, Lehmann B, et coll. LDL-apheresis: technical and clinical aspects. *ScientificWorldJournal* 2012;2012:314283.
- Bélanger AM, Akioyamen L, Alothman L, et coll. Evidence for improved survival with treatment of homozygous familial hypercholesterolemia. *Curr Opin Lipidol* 2020;31(4):176-81
- Bohula EA, Giugliano RP, Cannon CP, et coll. Achievement of dual low-density lipoprotein cholesterol and high-sensitivity C-reactive protein targets more frequent with the addition of ezetimibe to simvastatin and associated with better outcomes in IMPROVE-IT. *Circulation* 2015;132(13):1224-33.

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

- **Brown AS, Ruel I, Baass A, et coll.** Homozygous familial hypercholesterolemia in Canada: An observational study. *JACC Adv* 2023;2(3):100309.
- **Brown L, Ruel I, Bélanger A, et coll.** Homozygous familial hypercholesterolemia in Canada. *Can J Cardiol* 2021; 37(10), Suppl S23, P036.
- **Bruckert E, Saheb S, Bonté JR, et coll.** Daily life, experience and needs of persons suffering from homozygous familial hypercholesterolaemia: insights from a patient survey. *Atheroscler Suppl* 2014;15(2):46-51
- **Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et coll.** Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372(25):2387-97.
- **Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, et coll.** Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2014;35(32):2146-57.
- **Cuchel M, Lee PC, Hudgins LC, et coll.** Contemporary Homozygous Familial Hypercholesterolemia in the United States: Insights From the CASCADE FH Registry. *J Am Heart Assoc* 2023b;12(9):e029175.
- **Cuchel M, Raal FJ, Hegele RA, et coll.** 2023 update on European Atherosclerosis Society consensus statement on homozygous familial hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance. *Eur Heart J* 2023a;44(25):2277-91.
- **Davignon J, Roy M.** Familial hypercholesterolemia in French-Canadians: taking advantage of the presence of a "founder effect". *Am J Cardiol* 1993;72(10):6D-10D.
- **Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et coll.** Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017;38(32):2459-72.
- **Food and Drug Administration (FDA).** Février 2021. Clinical review. Disponible à : [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2021/761181Orig1s000MedR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2021/761181Orig1s000MedR.pdf)
- **Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, et coll.** Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015;385(9976):1397-405.
- **Gaudet D, Saheb S, Iannuzzo G, et coll.** Long-term efficacy and safety of evinacumab in adult and adolescent patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2021;144(SUPPL 1):A12756.
- **Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, et coll.** Familial hypercholesterolemia: Screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients. Clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2011;5(3 Suppl):S1-8.
- **Goldstein JL HH, Brown MS.** Familial hypercholesterolemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. Berlin, Germany: Springer; 2001:2863–2913.
- **Gu J, Kuznik A, Quon P, et coll.** Modelling the potential long-term survival benefit of evinacumab treatment versus standard of care in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Eur J Prev Cardiol* 2023:zwad203.
- **Hegele RA, Tsimikas S.** Lipid-Lowering Agents. *Circ Res* 2019;124(3):386-404.
- **Hegele RA.** Hypercholestérolémie familiale homozygote (ORPHA:391665). Orphanet encyclopedia, Mars 2023 [En ligne. Page consultée le 18 octobre 2023] Disponible à : [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=EN&data\\_id=22639&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseGroup=391665&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseType=ORPHA&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Homozygous-familial-hypercholesterolemia&title=Homozygous%20familial%20hypercholesterolemia&search=Disease\\_Search\\_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=22639&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=391665&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Disease(s)/group%20of%20diseases=Homozygous-familial-hypercholesterolemia&title=Homozygous%20familial%20hypercholesterolemia&search=Disease_Search_Simple)
- **Jeraj N, Huang SS, Kennedy BA, et coll.** Treatment of homozygous familial hypercholesterolemia with evinacumab. *CJC Open* 2021;4(3):347-49.
- **Kayikcioglu M.** LDL Apheresis and Lp (a) apheresis: A clinician's perspective. *Curr Atheroscler Rep* 2021;23(4):15.
- **Kayikcioglu M, Kuman-Tunçel O, Pirildar S, et coll.** Clinical management, psychosocial characteristics, and quality of life in patients with homozygous familial hypercholesterolemia undergoing LDL-apheresis in Turkey: Results of a nationwide survey (A-HIT1 registry). *J Clin Lipidol* 2019;13(3):455-67.
- **Kayikcioglu M, Tokgozoglu L, Yilmaz M, et coll.** A nation-wide survey of patients with homozygous familial hypercholesterolemia phenotype undergoing LDL-apheresis in Turkey (A-HIT 1 registry). *Atherosclerosis* 2018;270:42-8.

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

- **Khoury E, Lauzière A, Raal FJ, et coll.** Atherosclerotic plaque regression in homozygous familial hypercholesterolaemia: a case report of a long-term lipid-lowering therapy involving LDL-receptor-independent mechanisms. *Eur Heart J Case Rep* 2023;7(1):ytad029.
- **Kim BK, Hong SJ, Lee YJ, et coll.** Long-term efficacy and safety of moderate-intensity statin with ezetimibe combination therapy versus high-intensity statin monotherapy in patients with atherosclerotic cardiovascular disease (RACING): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2022;400(10349):380-90.
- **Lui DTW, Lee ACH, Tan KCB.** Management of familial hypercholesterolemia: Current status and future perspectives. *J Endocr Soc* 2020;5(1):bvaa122.
- **Luirink IK, Wiegman A, Kusters DM, et coll.** 20-year follow-up of statins in children with familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2019;381(16):1547-56.
- **Moorjani S, Roy M, Gagné C, et coll.** Homozygous familial hypercholesterolemia among French Canadians in Québec Province. *Arteriosclerosis* 1989;9(2):211-6.
- **Mulder JWCM, Kranenburg LW, Treling WJ, et coll.** Quality of life and coping in Dutch homozygous familial hypercholesterolemia patients: A qualitative study. *Atherosclerosis* 2022;348:75-81.
- **Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V, et coll.** Effects of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 antibodies in adults with hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015;163(1):40-51
- **Parhofer KG.** Apheresis: What should a clinician know? *Curr Atheroscler Rep* 2023;25(3):77-83.
- **Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et coll.** 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2016;69(10):939.
- **Raal FJ, Pilcher GJ, Panz VR, et coll.** Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy. *Circulation* 2011;124(20):2202-7.
- **Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, et coll.** Evinacumab for homozygous familial hypercholesterolemia. *New England Journal of Medicine* 2020a;383(8):711-20.
- **Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, et coll.** The long-term efficacy and safety and of evinacumab in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2020b;142(SUPPL 1):A14407.
- **Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, et coll.** The long-term safety and efficacy of evinacumab in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2021;144(SUPPL 1):A12066.
- **Ray KK, Raal FJ, Kallend DG, et coll.** Inclisiran and cardiovascular events: a patient-level analysis of phase III trials. *Eur Heart J* 2023;44(2):129-38.
- **Reeskamp LF, Greber-Platzer S, Saheb S, et coll.** Evinacumab markedly reduces low-density lipoprotein cholesterol in adolescent patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2021;331:e49-e50:S060/#676 SAAG 10.
- **Rosenson RS, Burgess LJ, Ebenbichler CF, et coll.** Evinacumab in patients with refractory hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2020;383(24):2307-19.
- **Rosenson RS, Gaudet D, Ballantyne CM, et coll.** Evinacumab in severe hypertriglyceridemia with or without lipoprotein lipase pathway mutations: a phase 2 randomized trial *Nat Med* 2023;29(3):729-37.
- **Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et coll.** Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376(18):1713-22.
- **Schettler V, Neumann CL, Hulpke-Wette M, et coll.** Current view: indications for extracorporeal lipid apheresis treatment. *Clin Res Cardiol Suppl* 2012;7(Suppl 1):15-9
- **Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et coll.** Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018;379(22):2097-2107.
- **Shamsudeen I, McCrindle BW, Hegele RA.** Treatment of homozygous familial hypercholesterolemia with ANGPTL3 inhibitor, Evinacumab. *JCEM Case Rep* 2023;1(3):luad058.
- **Stefanutti C, Chan DC, Di Giacomo S, et coll.** Long-term efficacy and safety of evinacumab in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: Real-world clinical experience. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022;15(11).
- **Stefanutti C, Pang J, Di Giacomo S, et coll.** A cross-national investigation of cardiovascular survival in homozygous familial hypercholesterolemia: The Sino-Roman study. *J Clin Lipidol* 2019;13(4):608-17.

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

- **Stefanutti C, Thompson GR.** Lipoprotein apheresis in the management of familial hypercholesterolaemia: historical perspective and recent advances. *Curr Atheroscler Rep* 2015;17(1):465.
- **Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, et coll.** Effect of alirocumab on mortality after acute coronary syndromes. *Circulation* 2019;140(2):103-12.
- **Thompson G, Parhofer KG.** Current role of lipoprotein apheresis. *Curr Atheroscler Rep* 2019;21(7):26.
- **Thompson GR.** Lipoprotein apheresis. *Curr Opin Lipidol* 2010;21(6):487-91.
- **Thompson GR.** Managing homozygous familial hypercholesterolaemia from cradle to grave. *Atheroscler Suppl.* 2015;18:16-20.
- **Thompson GR, Blom DJ, Marais AD, et coll.** Survival in homozygous familial hypercholesterolaemia is determined by the on-treatment level of serum cholesterol. *Eur Heart J* 2018;39(14):1162-68.
- **Ultragenyx Pharmaceutical Inc.** Monographie de produit EVKEEZA<sup>MC</sup>. Ontario. Septembre 2023.
- **Wang N, Woodward M, Huffman MD, et coll.** Compounding benefits of cholesterol-lowering therapy for the reduction of major cardiovascular events: Systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2022;15(6):e008552.
- **Wiegman A, Greber-Platzer S, Ali S, et coll.** Evinacumab for pediatric patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2023 [Epub ahead of print].

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

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

**ILUMYA<sup>MC</sup>**

***Psoriasis en plaques***

**Avis transmis au ministre en novembre 2023**

**Marque de commerce :** Ilumya

**Dénomination commune :** Tildrakizumab

**Fabricant :** Sun Pharma

**Forme :** Solution pour injection sous-cutanée (seringue)

**Teneur :** 100 mg/ml (1 ml)

### **Inscription – Avec conditions**

---

#### **RECOMMANDATION**

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Ilumya<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments pour le traitement du psoriasis en plaques, si les conditions suivantes sont respectées.

#### **Conditions**

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

#### **Indication reconnue pour le paiement**

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

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

- ou
- l'acitrétine à la dose de 25 mg ou plus par jour.

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

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

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

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

Les autorisations pour le tildrakizumab sont données à raison de 100 mg aux semaines 0 et 4, puis toutes les 12 semaines.

## Évaluation

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

### DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le tildrakizumab est un anticorps monoclonal humanisé qui inhibe l'activité de l'interleukine-23 (IL-23), cytokine pro-inflammatoire impliquée dans la pathophysiologie du psoriasis. Il s'administre par voie sous-

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

cutanée (S.C.) et est indiqué « pour le traitement du psoriasis en plaques modéré ou sévère chez les adultes qui sont candidats à un traitement à action générale ou à la photothérapie ».

## CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la 2<sup>e</sup> évaluation d'Ilumya<sup>MC</sup> par l'INESSS pour cette indication.

### Bref historique

Août 2021

[Avis de refus d'inscription](#)

## VALEUR THÉRAPEUTIQUE

### Contexte de la maladie

Le psoriasis toucherait environ 3 % de la population canadienne et américaine (Armstrong 2021, Papp 2021). Il s'agit d'une maladie chronique d'origine immunitaire qui provoque une accumulation rapide de kératinocytes à la surface de la peau. Le sous-type de psoriasis le plus répandu (> 90 %) est le psoriasis en plaques. Les lésions cutanées se caractérisent par des plaques rouges pouvant être couvertes de squames et prurigineuses qui peuvent se limiter à quelques régions du corps ou toucher le corps tout entier. La chronicité du psoriasis, de même que sa gravité peuvent nuire à la qualité de vie des patients (Rendon 2019).

Le choix des traitements actuels, soit les traitements topiques, les traitements à action générale et la photothérapie, dépend notamment de la gravité de la maladie, des comorbidités et de l'emplacement des lésions (Menter 2019, Smith 2020). Les patients atteints de psoriasis modéré à grave peuvent recourir à la photothérapie en raison de l'étendue de la maladie, à un traitement à action générale non biologique (dont l'acitrétine, le méthotrexate, la cyclosporine et l'apremilast) ou encore à un agent biologique (Menter). Aucun algorithme ne guide la sélection d'un agent biologique; le choix se fait en fonction de la préférence et de l'expérience du clinicien ainsi que des contre-indications liées aux antécédents personnels des patients. Au moment de la présente évaluation, les agents biologiques figurant sur les listes des médicaments pour le traitement du psoriasis en plaques incluaient :

- des inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale alpha (anti-TNF- $\alpha$ ) : l'adalimumab (Abrilada<sup>MC</sup>, Amgevita<sup>MC</sup>, Hadlima<sup>MC</sup>, Hulio<sup>MC</sup>, Hyrimoz<sup>MC</sup>, Idacio<sup>MC</sup>, Simlandi<sup>MC</sup>, Yuflyma<sup>MC</sup>), l'éta nercept (Brenzys<sup>MC</sup>, Erelzi<sup>MC</sup>) et l'infliximab (Avsola<sup>MC</sup>, Inflectra<sup>MC</sup>, Renflexis<sup>MC</sup>);
- des traitements dirigés contre l'interleukine-17 (IL-17) ou son récepteur : le bimekizumab (Bimzelx<sup>MC</sup>), le brodalumab (Siliq<sup>MC</sup>), l'ixékizumab (Taltz<sup>MC</sup>) et le sécukinumab (Cosentyx<sup>MC</sup>);
- un traitement dirigé contre l'IL-23 : le risankizumab (Skyrizi<sup>MC</sup>);
- un traitement dirigé contre l'IL-12 et l'IL-23 : l'ustekinumab (Stelara<sup>MC</sup>).

Les agents biologiques s'administrent par voie S.C., hormis l'infliximab qui s'injecte par perfusion intraveineuse. Les agents biologiques qui ont été commercialisés plus récemment (ceux ciblant l'IL-17 et l'IL-23) sont reconnus comme étant plus efficaces que les agents biologiques commercialisés avant ceux-ci (soit les anti-TNF- $\alpha$  et les anti-IL-12 et 23).

Mentionnons qu'au moment de la réalisation des présents travaux, le guselkumab (Tremfya<sup>MC</sup>), autre agent ciblant l'IL-23, de même que le certolizumab pegol (Cimzia<sup>MC</sup>), autre anti-TNF- $\alpha$ , n'étaient pas inscrits sur les listes des médicaments. L'INESSS a recommandé leur inscription, sous certaines conditions ([INESSS 2018](#) et [INESSS 2020](#)), et le ministre avait sursis à sa décision pour ces 2 traitements. Par ailleurs,

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

notons que des travaux de modifications des indications reconnues pour le paiement de tous les agents biologiques et de l'apremilast ont été réalisés par l'INESSS et transmis au ministre en [février 2020](#) afin d'élargir leur accès aux atteintes modérées à graves. Au moment de la réalisation des présents travaux, la décision du ministre à cet égard était toujours en sursis pour tous les traitements.

### **Besoin de santé**

Plusieurs agents biologiques dotés de mécanismes d'action et de régimes posologiques différents sont actuellement inscrits sur les listes des médicaments pour le traitement du psoriasis en plaques. Le choix du traitement est notamment guidé par la présence de comorbidités, de même que par ses caractéristiques, telle la fréquence d'administration. Malgré la diversité de l'arsenal thérapeutique, la chronicité du psoriasis et la perte d'efficacité à long terme des agents biologiques font qu'un nouveau médicament, bien toléré, très efficace sur la symptomatologie et qui améliore la qualité de vie des patients est toujours recherché.

### **Analyse des données**

Dans les présents travaux, en plus de réexaminer les données des études pivots ReSURFACE-1 et 2 de l'évaluation antérieure (Reich 2017, Thaçi 2021), l'INESSS a apprécié les analyses issues de données en contexte de vie réelle des publications de Costanzo (2023), Megna (2022), Narcisi (2023) et Tsianakas (2023) nouvellement soumises par le fabricant, ainsi qu'un ensemble de publications en contexte de vie réelle qu'il a répertorié (Caldarola 2022, Campione 2023, Dawn Büttner Elgaard 2023, Drerup 2022, Gambardella 2023, Graier 2022, Heim 2023, Ibba 2023, Norlin 2023, Ruggiero 2023 et Ruiz-Villaverde 2022) pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. De plus, l'INESSS a apprécié un ensemble de comparaisons indirectes (analyse non publiée réalisée par le fabricant, Du Jardin 2022), soumises par le fabricant ou qu'il a répertoriées (Bai 2019, Leonardi 2022, Mahil 2020, Sbidian 2023, Shear 2021 et Shi 2020).

### Évaluation antérieure

Lors de sa 1<sup>re</sup> évaluation, la valeur thérapeutique du tildrakizumab n'a pas été reconnue pour le traitement du psoriasis en plaques ([INESSS 2021](#)). Cette recommandation était principalement basée sur l'évaluation des études pivots ReSURFACE-1, ReSURFACE-2 (Reich 2017), leurs données à long terme (Thaçi 2021) et plusieurs comparaisons indirectes (Bilal 2018, Hou 2019, ICER 2018, Sawyer 2019).

Lors de cette évaluation, l'efficacité du tildrakizumab avait été reconnue supérieure à celle du placebo pour atteindre une amélioration d'au moins 75, 90 et 100 % sur l'échelle d'évaluation *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) (correspondant respectivement à une réponse PASI75, PASI90 et PASI100), de même que pour obtenir la disparition ou quasi-disparition des lésions selon l'échelle d'évaluation globale de la gravité de la maladie (PGA, *Physician's Global Assessment*). Par ailleurs, les réponses au traitement s'étaient maintenues jusqu'à 5 ans et son profil d'innocuité semblait comparable à celui des agents biologiques pouvant être offerts.

Les données comparatives directes étaient limitées à une comparaison, sur une durée de 12 semaines, avec l'éta nercept, lequel n'est plus considéré comme un comparateur approprié en raison de son efficacité jugée modeste comparativement aux autres agents biologiques actuellement offerts. Bien que la différence d'efficacité entre les traitements soit cliniquement significative, l'absence de données

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

comparatives par rapport à l'étanercept au-delà de 12 semaines fait qu'une incertitude subsiste quant à la supériorité du tildrakizumab par rapport à l'étanercept.

Sur la base de plusieurs comparaisons indirectes, l'efficacité à court terme du tildrakizumab, après la phase d'induction, avait été jugée inférieure à celle des récents agents biologiques commercialisés pour le traitement du psoriasis en plaques, dont le risankizumab, qui possède le même mécanisme d'action.

Compte tenu de la panoplie d'agents biologiques inscrits sur les listes des médicaments pour le traitement du psoriasis en plaques, dont des agents biologiques au profil d'efficacité jugé supérieur à celui du tildrakizumab, l'INESSS avait jugé que la documentation examinée ne permettait pas de conclure que le tildrakizumab comblerait un besoin de santé et que son attrait, à titre d'option de traitement supplémentaire, était limité.

#### Présente évaluation

##### *Réexamen des études ReSURFACE-1 et 2*

Les éléments clés soulevés lors de la réévaluation de ces études sont les mêmes que ceux rapportés dans le précédent avis ([INESSS 2021](#)). Ainsi, les mêmes constats sont retenus.

##### *Données en contexte de vie réelle*

Des données issues d'études observationnelles qui évaluent l'efficacité et l'innocuité du tildrakizumab chez des patients atteints de psoriasis en plaques modéré à grave et pouvant déjà avoir reçu 1 ou plusieurs traitements antérieurs ont été appréciées. Alors que certaines d'entre elles comparent le profil du tildrakizumab à celui d'autres agents biologiques des classes des anti-IL-23 et anti-IL-17, la plupart des données consultées sont non comparatives. Ces études incluent de 30 à 412 patients ayant un score PASI initial allant de 5,5 à 17,6. La proportion de patients naïfs de tout traitement biologique varie de 5 à 95 % et des comorbidités d'intérêt sont présentes chez 14 à 60 % de la population à l'étude. La plupart des études ont été réalisées en Europe où les patients ayant un poids corporel de plus de 90 kg peuvent recevoir une dose augmentée de tildrakizumab, soit 200 mg, laquelle n'est pas approuvée au Canada pour le traitement du psoriasis en plaques.

Malgré les nombreuses limites inhérentes aux études observationnelles, il appert que l'atteinte des réponses PASI75, PASI90 et PASI100 serait plus longue à obtenir avec le tildrakizumab qu'avec les autres agents anti-IL-23 et anti-IL-17. En effet, alors que l'efficacité optimale des traitements par les autres agents biologiques ciblant l'IL-23 et l'IL-17 est observée après 12 ou 16 semaines de traitement, les données de vie réelles indiquent que le tildrakizumab semble l'atteindre après environ 28 semaines de traitement (Caldarola, Campione, Drerup, Heim, Megna, Narcisi, Ruggiero). Ces données suggèrent également que le tildrakizumab procure des bénéfices cliniques à long terme et améliore la qualité de vie des patients. Toutefois, elles ne permettent pas de statuer sur l'efficacité comparative du tildrakizumab par rapport aux autres agents biologiques ciblant l'IL-23 et l'IL-17. En effet, les résultats d'efficacité de ces études sont très variables, empreints d'une grande incertitude et contradictoires, ce qui en limite la portée. Quant au profil d'innocuité du tildrakizumab, les données de ces études sont cohérentes avec celles des études ReSURFACE-1 et 2; aucun nouveau signal de toxicité n'est observé.

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

### *Comparaisons indirectes*

Le fabricant a soumis 2 comparaisons indirectes de Bucher (Du Jardin et analyse non publiée) ayant pour but de comparer l'efficacité du tildrakizumab à celle des autres agents anti-IL-23 chez les patients atteints de psoriasis en plaques. L'INESSS a répertorié d'autres comparaisons indirectes (Bai, Leonardi, Mahil, Sbidian, Shear et Shi) ayant pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du tildrakizumab par rapport aux agents biologiques actuellement offerts, et a apprécié l'ensemble de ces analyses.

Plusieurs limites méthodologiques ont été relevées lors de l'analyse de cet ensemble de comparaisons. En effet, la plupart d'entre elles comparent seulement l'efficacité des traitements à court terme (12 à 16 semaines). L'INESSS estime que parmi celles-ci, la méta-analyse en réseau réalisée par le groupe Cochrane (Sbidian) semble la plus robuste méthodologiquement pour comparer l'efficacité des différents agents biologiques pour le traitement du psoriasis en plaques. Les résultats de cette comparaison indirecte suggèrent qu'à la fin de la période d'induction, le tildrakizumab est moins efficace que les agents biologiques ciblant l'IL-17 (bimekizumab, brodalumab, ixékizumab, sécukinumab) et que les autres agents ciblant l'IL-23 (guselkumab, risankizumab). Cette conclusion diffère de celle des comparaisons indirectes soumises par le fabricant. De plus, ces dernières utilisent la méthode de Bucher, laquelle constitue une méthodologie moins robuste; elles ne sont donc pas retenues. Par le fait même, les constats des comparaisons indirectes soumises par le fabricant évaluant l'efficacité comparative à plus long terme (24 à 28 semaines) entre les agents biologiques n'ont également pas pu être retenus.

### **Perspective du patient**

Au cours de la réévaluation du tildrakizumab, l'INESSS a reçu une communication de l'Association canadienne des patients atteints de psoriasis (ACPP) et du Réseau canadien du psoriasis (RCP). Les informations soumises proviennent notamment de témoignages et de résultats de sondages remplis par des patients atteints de psoriasis en plaques chronique, des proches aidants ou des soignants. Les patients rapportent que cette maladie entraîne des symptômes incommodants comme des démangeaisons importantes, de la douleur et de l'inconfort, ce qui affecte la qualité de vie ainsi que le sommeil. Les patients estiment que leur maladie a des répercussions néfastes sur leur travail ou qu'elle les empêche de travailler. De plus, ils mentionnent que le psoriasis en plaques peut affecter négativement les interactions sociales, ainsi que l'estime de soi, et avoir des effets néfastes sur la santé mentale.

Par ailleurs, certains patients atteints d'une forme modérée à grave de psoriasis perçoivent leur maladie comme étant non contrôlée et rapportent une insatisfaction quant aux traitements actuellement offerts. En raison de la chronicité de cette maladie, les patients s'inquiètent des récidives et de la résistance aux traitements antérieurs. Ils désirent avoir accès à des traitements efficaces à long terme, qui diminueraient la totalité des symptômes de la maladie tout en ayant une innocuité favorable.

Parmi tous les répondants, certains (4) avaient reçu du tildrakizumab. Ces derniers ont rapporté que le tildrakizumab a soulagé de leurs symptômes et qu'il a été bien toléré. Ils rapportent également que le tildrakizumab a amélioré leur qualité de vie.

### **Perspective du clinicien**

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu 3 communications de regroupements de dermatologues. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent aussi de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

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

Plusieurs options de traitements sont actuellement offertes pour les patients atteints de psoriasis en plaques, dont plusieurs agents biologiques. Il est à noter que les agents biologiques qui ont été commercialisés plus récemment (les agents anti-IL-17 et anti-IL-23) sont reconnus comme étant plus efficaces que les agents biologiques commercialisés avant ceux-ci. Les cliniciens sont d'avis qu'il est généralement préférable de prescrire en 1<sup>er</sup> lieu un des agents les plus efficaces. Par ailleurs, ils estiment que les agents anti-IL-23 présentent un profil d'innocuité favorable par rapport à celui des anti-IL-17 et qu'ils devraient être préférés aux anti-IL-17 chez les patients atteints de certaines comorbidités, telles qu'un cancer ou une maladie inflammatoire de l'intestin.

Certains cliniciens rapportent un manque d'options concernant des agents anti-IL-23, autres que le risankizumab. En cas de perte de réponse au risankizumab, les cliniciens ne peuvent actuellement pas recourir à un autre agent de la même classe et déplorent le fait de devoir utiliser un agent d'une classe différente. Ils rapportent que cette situation limite les options thérapeutiques pour les patients atteints de psoriasis en plaques, particulièrement pour les populations spécifiques présentant des comorbidités, tels les patients atteints d'un cancer ou de maladies inflammatoires de l'intestin, chez qui ils jugent que les agents anti-IL-23 constituent les seules options efficaces et sécuritaires envisageables. Les cliniciens sont d'avis que l'accès à un autre agent anti-IL-23 est nécessaire à leur arsenal thérapeutique, particulièrement pour le traitement de certains patients à qui les agents anti-IL-17 ne sont pas recommandés ou sont contre-indiqués.

Les cliniciens consultés estiment que l'ensemble des données en contexte de vie réelle évaluées reflète un plus long délai d'atteinte d'une efficacité optimale avec le tildrakizumab par rapport aux autres agents biologiques, ce qui est corroboré par leur expérience clinique. Ils mentionnent toutefois qu'en raison de la chronicité de la maladie, il paraît primordial aux patients que leur traitement présente une efficacité soutenue dans le temps, le délai d'obtention de la réponse optimale ne constituant pas une priorité. Les cliniciens rapportent que le plus important pour les patients est de les soulager complètement de leurs symptômes et que la plupart seraient prêts à accepter un délai de 6 mois pour obtenir un traitement efficace et sécuritaire à long terme.

En s'appuyant sur les résultats de certaines études observationnelles, de même que sur leur expérience clinique, les cliniciens considèrent que l'efficacité à long terme du tildrakizumab est comparable à celle des autres agents anti-IL-23 ou anti-IL-17. Par ailleurs, ils soulignent que le tildrakizumab améliore la qualité de vie des patients.

Enfin, les cliniciens estiment que le tildrakizumab pourrait représenter une option de traitement efficace et sécuritaire après une perte de réponse au risankizumab. L'utilisation du tildrakizumab comme 1<sup>re</sup> option de la classe des anti-IL-23 n'est pas envisagée.

### **Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique**

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, ainsi que des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur la valeur thérapeutique :

- Plusieurs options thérapeutiques pour le traitement du psoriasis en plaques chez les patients dont la maladie ne répond pas aux traitements topiques standards sont actuellement offertes. Les agents

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

biologiques qui ont été commercialisés plus récemment (ceux ciblant l'IL-17 et l'IL-23) sont reconnus comme étant plus efficaces que les agents biologiques commercialisés avant ceux-ci (soit les anti-TNF- $\alpha$  et les anti-IL-12 et 23). Au moment des présents travaux, le risankizumab est le seul agent biologique ciblant l'IL-23 qui figure sur les listes des médicaments. La chronicité du psoriasis, la perte d'efficacité à long terme des agents biologiques ou des contre-indications spécifiques font que d'autres médicaments bien tolérés, efficaces sur la symptomatologie et qui améliorent la qualité de vie sont toujours recherchés.

- Les cliniciens expriment le besoin d'accès à un autre anti-IL-23 dans l'arsenal thérapeutique afin d'optimiser la prise en charge des patients après une perte de réponse au risankizumab, particulièrement pour les patients présentant des comorbidités, chez qui les anti-IL-17 ne sont pas recommandés ou sont contre-indiqués.
- Selon les études pivots, le tildrakizumab est plus efficace que le placebo pour atteindre les réponses PASI75, PASI90 et PASI100, de même que pour obtenir la disparition ou quasi-disparition des lésions selon l'échelle PGA.
- Les réponses au traitement par le tildrakizumab se maintiennent jusqu'à 5 ans.
- Les études en contexte de vie réelle évaluées sont de faible qualité méthodologique. Malgré les limites inhérentes à ce type de devis, il ressort de ces études que le délai d'atteinte d'une réponse optimale semble plus important avec le tildrakizumab qu'avec les autres agents anti-IL-23 et anti-IL-17. Par ailleurs, ces études suggèrent que le tildrakizumab procure des bénéfices cliniques à long terme et améliore la qualité de vie des patients, mais elles ne permettent pas de démontrer clairement que son efficacité à long terme serait semblable à celle des agents ciblant l'IL-23 et l'IL-17.
- L'ensemble des comparaisons indirectes, limitées à la phase d'induction, suggère que les agents anti-IL-17 (bimekizumab, brodalumab, ixékizumab, sécukinumab) et anti-IL-23, à l'exception du tildrakizumab (guselkumab, risankizumab), sont plus efficaces à court terme que les anti-TNF- $\alpha$  ou anti-IL-12/23. Le tildrakizumab semble être l'agent biologique le moins efficace de ces 2 classes à court terme. Les analyses soumises par le fabricant évaluant l'efficacité comparative du tildrakizumab à long terme ne peuvent être retenues en raison de leurs limites méthodologiques.
- Le profil d'innocuité du tildrakizumab est considéré comme comparable à celui des autres agents biologiques de la même classe.
- Les cliniciens reconnaissent que le délai d'atteinte d'une réponse optimale avec le tildrakizumab est plus important qu'avec les autres agents biologiques, mais estiment que ce délai ne représente pas un frein à son utilisation, puisque le psoriasis est une maladie chronique et qu'en pratique, une efficacité soutenue à long terme est recherchée. D'après leur expérience, et en s'appuyant sur certaines données en contexte de vie réelle, ils considèrent que l'efficacité à long terme du tildrakizumab est comparable à celle des autres agents anti-IL-23 et anti-IL-17.

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

### **Délibération sur la valeur thérapeutique**

Les membres du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès sont majoritairement d’avis que la valeur thérapeutique du tildrakizumab est reconnue pour le traitement du psoriasis en plaques modéré à grave.

#### **Motifs de la position majoritaire**

- De l’avis des membres, le tildrakizumab est plus efficace que le placebo pour réduire la symptomatologie du psoriasis en plaques modéré à grave, notamment pour faire disparaître complètement, ou presque, les lésions cutanées. L’ampleur de ces réductions est cliniquement significative. De plus, les réponses au traitement se maintiennent à long terme.
- Les membres ayant exprimé cette position reconnaissent que le délai d’atteinte d’une réponse optimale est plus important avec le tildrakizumab qu’avec les autres agents biologiques, mais estiment que ce délai peut être acceptable considérant la chronicité de la maladie et le contexte où les délais d’accès à un agent biologique sont déjà importants.
- En s’appuyant sur les données observationnelles examinées et sur l’expérience des cliniciens consultés, les membres considèrent que le tildrakizumab présente une efficacité intéressante à long terme, probablement comparable à celle des autres agents biologiques ciblant l’IL-23 et l’IL-17. Les données observationnelles sont jugées rassurantes en dépit des incertitudes qu’elles comportent.
- Selon les membres, le profil d’innocuité du tildrakizumab est acceptable et comparable à celui des autres agents biologiques de la même classe.
- Les membres sont sensibles aux propos des cliniciens déplorant l’accès actuel à 1 seul agent biologique ciblant l’IL-23, le risankizumab. Ils reconnaissent que cette situation limite la prise en charge optimale des patients ne pouvant recevoir d’agent biologique ciblant l’IL-17, notamment en raison de comorbidités comme le cancer ou les maladies inflammatoires de l’intention.
- Les membres ayant exprimé cette position estiment que le tildrakizumab pourrait représenter une option de traitement supplémentaire pour les patients atteints de psoriasis en plaques modéré à grave, particulièrement après une perte de réponse au risankizumab pour ceux chez qui les agents biologiques ciblant l’IL-17 ne sont pas recommandés ou sont contre-indiqués. L’utilisation du tildrakizumab découlera d’une discussion entre le médecin traitant et le patient, à la lumière des avantages, des risques et des incertitudes.

#### **Motifs de la position minoritaire**

- Les membres ayant exprimé cette position soulignent les limites importantes des données observationnelles examinées. Ils estiment que leur qualité n’est pas suffisante pour en retenir les résultats.
- Selon les membres, le délai d’environ 6 mois pour l’atteinte d’une efficacité optimale avec le tildrakizumab est contraignant et pourrait retarder l’amélioration de la qualité de vie des patients.
- De l’avis des membres, les données évaluées ne permettent pas de déterminer si l’efficacité à long terme du tildrakizumab pourrait être semblable à celle des récents agents biologiques commercialisés pour le psoriasis en plaques, dont le risankizumab, qui possède le même mécanisme d’action que le tildrakizumab. Ainsi, ces membres déplorent que les nouvelles

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

données soumises ne permettent pas de réfuter les motifs du refus découlant de l'évaluation antérieure.

- Compte tenu de la panoplie d'agents biologiques inscrits sur les listes des médicaments pour le traitement du psoriasis en plaques, les données cliniques examinées ne permettent pas de conclure que le tildrakizumab comblerait un besoin de santé.

## JUSTESSE DU PRIX

Les coûts d'acquisition d'Illumya<sup>MC</sup> et de ses principaux comparateurs se trouvent dans le tableau suivant.

### Coût d'acquisition d'Illumya<sup>MC</sup> et de ses principaux comparateurs

| Médicament                                                | Posologie considérée <sup>a</sup>                                                                         | Prix unitaire <sup>b</sup> | Coût d'acquisition annuel du traitement <sup>c</sup> |                  |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------------------------------------|------------------|
|                                                           |                                                                                                           |                            | 1 <sup>re</sup> année                                | Années suivantes |
| Tildrakizumab,<br>Sol. Inj. S.C.<br>Illumya <sup>MC</sup> | 100 mg aux semaines 0<br>et 4, puis toutes les<br>12 semaines                                             | 4 935 \$/100 mg            | 24 675 \$                                            | 22 208 \$        |
| <b>COMPARATEURS</b>                                       |                                                                                                           |                            |                                                      |                  |
| <b>Anti-IL-23</b>                                         |                                                                                                           |                            |                                                      |                  |
| Risankizumab,<br>Sol. Inj. S.C.<br>Skyrizi <sup>MC</sup>  | 150 mg aux semaines 0<br>et 4, puis toutes les<br>12 semaines                                             | 4 935 \$/150 mg            | 24 675 \$                                            | 22 208 \$        |
| <b>Anti-IL-17</b>                                         |                                                                                                           |                            |                                                      |                  |
| Bimekizumab,<br>Sol. Inj. S.C.<br>Bimzelx <sup>MC</sup>   | 320 mg toutes les<br>4 semaines pendant<br>16 semaines, puis toutes<br>les 8 semaines                     | 1 625 \$/160 mg            | 29 250 \$                                            | 21 125 \$        |
| Brodalumab,<br>Sol. Inj. S.C.<br>Siliq <sup>MC</sup>      | 210 mg aux semaines 0,<br>1 et 2, puis toutes les<br>2 semaines                                           | 645 \$/210 mg              | 17 415 \$                                            | 16 770 \$        |
| Ixékizumab,<br>Sol. Inj. S.C.<br>Taltz <sup>MC</sup>      | 160 mg à la semaine 0,<br>80 mg aux semaines 2, 4,<br>6, 8, 10 et 12, puis 80 mg<br>toutes les 4 semaines | 1 519 \$/80 mg             | 25 823 \$                                            | 19 747 \$        |
| Sécukinumab,<br>Sol. Inj. S.C.<br>Cosentyx <sup>MC</sup>  | 300 mg aux semaines 0,<br>1, 2, 3 et 4, puis tous les<br>mois à partir de la<br>semaine 4                 | 772,50 \$/150 mg           | 24 720 \$                                            | 20 085 \$        |

Sol. Inj. S.C. : Solution pour injection sous-cutanée.

- La posologie considérée est celle recommandée dans la monographie de produit ou celle correspondant à l'usage clinique courant. Il est possible qu'en pratique clinique, les cliniciens intensifient la dose des agents biologiques au-delà de celles mentionnées dans le tableau pour certains patients. Ces doses supérieures n'ont pas été incluses dans le tableau, puisque les indications reconnues pour le paiement de l'ensemble de ces agents ne permettent pas des doses supérieures à celles citées.
- Il s'agit du prix de vente garanti soumis par le fabricant et de ceux de la Liste des médicaments (octobre 2023).
- Ce calcul tient compte d'une utilisation parfaite des médicaments. Il exclut toutefois le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste, le cas échéant.

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

À titre informatif, l'INESSS a précédemment émis une recommandation d'inscription concernant le guselkumab (Tremfya<sup>MC</sup>), anti-IL-23. Au cours de la rédaction du présent avis, le guselkumab (Tremfya<sup>MC</sup>) a été inscrit sur les listes des médicaments pour le traitement du psoriasis en plaques modéré à grave. Étant donné que cette inscription a eu lieu après la réalisation des présents travaux d'évaluation, elle n'a pu être prise en considération. Le coût annuel du guselkumab est de 21 418 \$ la 1<sup>re</sup> année, puis de 19 888 \$ les années suivantes.

#### **RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ**

Une analyse de minimisation des coûts comparant le tildrakizumab au risankizumab a été soumise par le fabricant pour le traitement du psoriasis en plaques de forme grave. Cette analyse repose sur l'hypothèse selon laquelle le tildrakizumab et le risankizumab sont d'une efficacité et d'une innocuité similaires, hypothèse basée sur les méta-analyses précitées soumises par le fabricant. Rappelons que celles-ci n'ont pas été retenues en raison des limites méthodologiques importantes relevées. Ainsi, en l'absence de données cliniques valides comparant l'efficacité et l'innocuité relatives de ces 2 traitements, l'analyse de minimisation des coûts du fabricant ne peut être retenue et l'INESSS ne peut pas se prononcer sur l'efficacité du tildrakizumab pour cette indication.

Toutefois, il lui est possible de mettre en évidence certains coûts de traitement liés au tildrakizumab et à ses comparateurs. Dans ce contexte, les coûts sont présentés à titre informatif. Les principaux paramètres considérés dans le calcul sont les coûts d'acquisition des médicaments. Ils ont été estimés à partir du prix de vente garanti par le fabricant ou de ceux de la *Liste des médicaments*, et calculés selon les posologies recommandées dans la monographie de produit de chacun des agents biologiques considérés. De plus, ils incluent le coût des services professionnels du pharmacien ainsi que la marge bénéficiaire du grossiste. Bien que les patients puissent être traités à long terme pour cette condition, un horizon temporel plus court a été retenu (3 ans), puisqu'au-delà de cette période, le différentiel de coût relatif demeure sensiblement le même.

Il en ressort que sur 3 ans, le coût du traitement par le tildrakizumab est d'environ 69 919 \$. Il est inférieur au coût du traitement par le bimekizumab, qui est d'environ 72 802 \$, mais il demeure supérieur à celui des autres agents anti-IL-17, qui varient d'environ 53 287 à 67 821 \$. De plus, il est identique à celui du risankizumab. Le différentiel de coût du traitement par le tildrakizumab sur 3 ans est donc de -2 883 \$ en comparaison de l'option anti-IL-17 la plus coûteuse, et de +16 632 \$ en comparaison de l'option anti-IL-17 la moins coûteuse.

#### **CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES**

Le traitement d'entretien par le tildrakizumab s'administre par injection S.C. toutes les 12 semaines. Sa fréquence d'administration est identique à celle du risankizumab, mais inférieure à celle des anti-IL-17, lesquels s'administrent en entretien toutes les 2, 4 ou 8 semaines. Ainsi, par rapport au traitement par les agents biologiques ciblant l'IL-17, le traitement au tildrakizumab requiert un nombre annuel restreint d'injections, ce qui pourrait être considéré comme un avantage par certains patients.

#### **Analyse d'impact budgétaire**

Un examen sommaire de l'analyse d'impact budgétaire fournie par le fabricant a été effectué. Au cours de celui-ci, des analyses de sensibilités ont été réalisées sur les valeurs et paramètres ayant une incidence

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

sur la population admissible au traitement, le marché et les parts de marché, ainsi que le coût des traitements et les facteurs influençant ce coût. Après cet examen, l'INESSS ne s'attend pas à ce que l'inscription du tildrakizumab ait sur 3 ans une incidence supérieure à 10 M\$ sur le budget de la RAMQ. Comme fixé par les modalités de sa mesure temporaire d'allègement des évaluations scientifiques économiques ([Avis aux fabricants, 2023](#)), il n'a pas réalisé d'analyse d'impact budgétaire.

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

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

#### **Valeur thérapeutique**

- Plusieurs options thérapeutiques pour le traitement du psoriasis en plaques chez les patients dont la maladie ne répond pas aux traitements topiques standards sont actuellement offertes. Les agents biologiques qui ont été commercialisés plus récemment (ceux ciblant l'IL-17 et l'IL-23) sont reconnus comme étant plus efficaces que les agents biologiques commercialisés avant ceux-ci (soit les anti-TNF- $\alpha$  et les anti-IL-12 et 23). Au moment de la réalisation des présents travaux, le risankizumab est le seul agent biologique ciblant l'IL-23 qui figure sur les listes des médicaments. La chronicité du psoriasis, la perte d'efficacité à long terme des agents biologiques ou des contre-indications spécifiques font que d'autres médicaments bien tolérés, efficaces sur la symptomatologie et qui améliorent la qualité de vie, sont toujours recherchés.
- Les cliniciens expriment le besoin d'accès à un autre anti-IL-23 dans l'arsenal thérapeutique afin d'optimiser la prise en charge des patients après une perte de réponse au risankizumab, particulièrement pour les patients présentant des comorbidités, chez qui les anti-IL-17 ne sont pas recommandés ou sont contre-indiqués.
- Selon les études pivots, le tildrakizumab est plus efficace que le placebo pour atteindre les réponses PASI75, PASI90 et PASI100, de même que pour obtenir la disparition ou quasi-disparition des lésions selon l'échelle PGA. Les réponses au traitement par le tildrakizumab se maintiennent jusqu'à 5 ans.
- Il ressort des études en contexte de vie réelle évaluées que le délai d'atteindre d'une réponse optimale semble plus important avec le tildrakizumab qu'avec les autres agents anti-IL-23 et anti-IL-17. Par ailleurs, les résultats de ces études suggèrent que le tildrakizumab procure des bénéfices cliniques à long terme et améliore la qualité de vie des patients, mais ne permettent pas de démontrer clairement que son efficacité à long terme serait semblable à celle des agents ciblant l'IL-23 et l'IL-17.
- D'après leur expérience, les cliniciens estiment que l'efficacité à long terme du tildrakizumab est semblable à celle des autres agents ciblant l'IL-23 et l'IL-17. Certaines données en contexte de vie réelle appuient ce qu'ils observent en pratique, ce qui est jugé rassurant.
- Le profil d'innocuité du tildrakizumab est considéré comme comparable à celui des autres agents biologiques de la même classe.

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

- Le prix de vente garanti d'une seringue de 100 mg/ml de tildrakizumab est de 4 935 \$. Son coût d'acquisition la 1<sup>re</sup> année est de 24 675 \$ et de 22 208 \$ les années subséquentes. Son coût d'acquisition se situe dans l'intervalle de ses comparateurs, qui varie de 17 415 à 29 250 \$ la 1<sup>re</sup> année, et de 16 770 à 22 208 \$ les années suivantes.

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

- En l'absence de données robustes comparant l'efficacité et l'innocuité relative à long terme entre le tildrakizumab et les autres agents anti-IL-23 et anti-IL-17, l'efficacité du tildrakizumab ne peut être évaluée pour cette indication.
- À défaut de données cliniques comparatives à long terme fiables, les coûts de traitement sur 3 ans du tildrakizumab et de ses principaux comparateurs sont présentés. Il en ressort que, sur 3 ans, le coût du traitement par le tildrakizumab est globalement supérieur à celui de ses comparateurs, à l'exception du bimekizumab (différentiel avec les anti-IL-17 allant de -2 883 \$ jusqu'à +16 632 \$). Il est à noter que le coût du tildrakizumab est identique à celui du risankizumab.

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

- La fréquence d'administration du tildrakizumab est identique à celle du risankizumab, mais réduite par rapport à celle des anti-IL-17.
- L'INESSS n'a pas réalisé d'analyse d'impact budgétaire puisqu'il ne s'attend pas à ce que l'inscription du tildrakizumab ait sur 3 ans une incidence excédant 10 M\$ sur le budget de la RAMQ.

#### **Délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi**

Les membres du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès sont unanimement d'avis d'inscrire Ilumya<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments pour le traitement du psoriasis en plaques grave.

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

#### **Motifs de la position unanime**

- De l'avis des membres, le tildrakizumab est plus efficace que le placebo pour réduire la symptomatologie du psoriasis en plaques modéré à grave. De plus, les réponses au traitement se maintiennent à long terme.
- Les membres reconnaissent que le délai d'atteinte d'une réponse optimale est plus important avec le tildrakizumab qu'avec les autres agents biologiques, mais estiment, en s'appuyant sur les données observationnelles examinées et sur l'expérience des cliniciens consultés, que le tildrakizumab présente une efficacité intéressante à long terme, probablement comparable à celle des autres agents biologiques ciblant l'IL-23 et l'IL-17.
- Selon les membres, le profil d'innocuité du tildrakizumab est acceptable et comparable à celui des autres agents biologiques de la même classe.
- Les membres reconnaissent que le tildrakizumab représente une option de traitement supplémentaire pour les patients atteints de psoriasis en plaques modéré à grave, particulièrement après une perte de réponse au risankizumab pour ceux chez qui les agents biologiques ciblant l'IL-17 ne sont pas recommandés ou sont contre-indiqués.
- Les membres estiment que la fréquence d'administration du tildrakizumab peut représenter un avantage pour certains patients.
- L'absence de données comparatives à long terme, jugées robustes, empêche d'évaluer l'efficacité du tildrakizumab et de déterminer si ses coûts importants sont justifiés. Les membres sont sensibles au fait qu'aucune démonstration de bénéfices incrémentaux n'ait été prouvée par rapport aux comparateurs pertinents. Ainsi, ils estiment qu'une atténuation

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

du fardeau économique est requise, et ce, de façon à ce que le coût du tildrakizumab soit au moins équivalent à l'option la moins coûteuse.

- L'INESSS ne s'attend pas à ce que l'inscription du tildrakizumab ait sur 3 ans une incidence supérieure à 10 M\$ sur le budget de la RAMQ.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement du tildrakizumab pour le traitement du psoriasis grave constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation était encadrée par une indication de paiement et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

#### INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

Au cours de la rédaction du présent avis, le guselkumab (Tremfya<sup>MC</sup>) a été inscrit sur les listes des médicaments pour le traitement du psoriasis en plaques modéré à grave. Étant donné que cette inscription a eu lieu après la réalisation des présents travaux d'évaluation, elle n'a pu être prise en considération. L'inscription du guselkumab sur les listes des médicaments modifie le contexte dans lequel le tildrakizumab a été évalué et influence notamment le besoin de santé.

#### Ilumya<sup>MC</sup> (tildrakizumab)

En [février 2020](#), l'INESSS a transmis à la ministre une recommandation pour la modification des indications reconnues sur les listes des médicaments des agents biologiques indiqués pour le traitement du psoriasis en plaques. Il avait été recommandé de modifier l'indication de paiement afin d'élargir l'accès aux patients atteints de la forme modérée de psoriasis en plaques, à certaines conditions. Advenant que cette modification du critère soit acceptée, l'indication de paiement d'Ilumya<sup>MC</sup> devrait également être modifiée. L'indication deviendrait alors la suivante :

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

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

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

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

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

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

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

Les autorisations pour le tildrakizumab sont données à raison de 100 mg aux semaines 0 et 4, puis toutes les 12 semaines.

#### PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Armstrong AW, Mehta MD, Schupp CW, et coll.** Psoriasis Prevalence in Adults in the United States. JAMA Dermatol. 2021;157(8):940-6.
- **Bai F, Li GG, Liu Q, et coll.** Short-term efficacy and safety of IL-17, IL-12/23, and IL-23 inhibitors brodalumab, secukinumab, ixekizumab, ustekinumab, guselkumab, tildrakizumab, and risankizumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. J Immunol Res. 2019;2019:2546161.
- **Bilal J, Berlinberg A, Bhattacharjee S, et coll.** A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of the interleukin (IL)-12/23 and IL-17 inhibitors ustekinumab, secukinumab, ixekizumab, brodalumab, guselkumab and tildrakizumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis. J Dermatolog Treat. 2018;29(6):569-78.
- **Caldarola G, Galluzzo M, Bernardini N, et coll.** Tildrakizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis: A multicenter, retrospective, real-life study. Dermatol Ther. 2022; 35(6): e15488.
- **Campione E, Lambiase S, Shumak RG, et coll.** A real-life study on the use of tildrakizumab in psoriatic patients. Pharmaceuticals (Basel) 2023;16(4):526.
- **Costanzo A, Velasco ML, Fabbrocini G, et coll.** Tildrakizumab improves high burden skin symptoms, impaired sleep and quality of life of moderate-to-severe plaque psoriasis patients in conditions close to clinical practice. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2023.
- **Dawn Büttner Elgaard C, Iversen L et Fjellhaugen Hjuler K.** Guselkumab, tildrakizumab, and risankizumab in a real-world setting: drug survival and effectiveness in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. J Dermatolog Treat. 2023;34(1):2133531.
- **Du Jardin KG, Lopez PH, Lange M, et coll.** A systematic literature review and bucher indirect comparison: tildrakizumab versus guselkumab. J Health Econ Outcomes Res. 2020;7(2):123-9.

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

- **Drerup KA, Seemann C, Gerdes S, et coll.** Effective and safe treatment of psoriatic disease with the anti-IL-23p19 biologic tildrakizumab: results of a real-world prospective cohort study in nonselected patients. *Dermatology* 2022;238(4):615-9.
- **Gambardella A, Licata G, De Rosa A, et coll.** Treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis with tildrakizumab in the real-life setting. *JEADV Clin Pract.* 2023;2:52-8.
- **Graier T, Weger W, Jonak C, et coll.** Real-world effectiveness of anti-interleukin-23 antibodies in chronic plaque-type psoriasis of patients from the Austrian Psoriasis Registry (PsoRA). *Sci Rep.* 2022;12(1):15078.
- **Heim J, Vasquez JG, Schenkel B, et coll.** Real-world effectiveness and safety of tildrakizumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: week 28 interim analysis of a phase 4 study. *J Drugs Dermatol.* 2023;22(8):754-60.
- **Hou M, Xing H, Cai Y, et coll.** Short-term effect and safety of a new generation of monoclonal antibodies targeting interleukin-23p19 for treatment of psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Dermatol.* 2019;29(3):302-14.
- **Ibba L, Gargiulo L, Alfano A, et coll.** Anti-IL-23 and anti-IL-17 drugs for the treatment of non-pustular palmoplantar psoriasis: a real-life retrospective study. *J Dermatolog Treat.* 2023;34(1):2199108.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Agents biologiques – Psoriasis en plaques. Québec, Qc : INESSS, 2020. Disponible à : [https://www.INESSS.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Mars\\_2020/Agents\\_biologiques\\_2020\\_02.pdf](https://www.INESSS.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Mars_2020/Agents_biologiques_2020_02.pdf).
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Cimzia<sup>MC</sup> – Psoriasis en plaques. Québec, Qc : INESSS, 2020. Disponible à : [https://www.INESSS.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Septembre\\_2020/Cimzia\\_2020\\_08.pdf](https://www.INESSS.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Septembre_2020/Cimzia_2020_08.pdf).
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Ilumya<sup>MC</sup> – Psoriasis en plaques. Québec, Qc : INESSS, 2021. Disponible à : [https://www.INESSS.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Septembre\\_2021/Ilumya\\_2021\\_08.pdf](https://www.INESSS.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Septembre_2021/Ilumya_2021_08.pdf).
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Tremfya<sup>MC</sup> – Psoriasis en plaques. Québec, Qc : INESSS, 2018. Disponible à : [https://www.INESSS.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Mars\\_2018/Tremfya\\_2018\\_02.pdf](https://www.INESSS.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Mars_2018/Tremfya_2018_02.pdf).
- **Institute for clinical and economic review (ICER).** Targeted immunomodulators for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: effectiveness and value. Final evidence report. 2018. Disponible à : [https://icer.org/wp-content/uploads/2020/10/ICER\\_Psoriasis\\_Update\\_Evidence\\_Report\\_061218.pdf](https://icer.org/wp-content/uploads/2020/10/ICER_Psoriasis_Update_Evidence_Report_061218.pdf).
- **Leonardi CL, See K, Burge R, et coll.** Number needed to treat network meta-analysis to compare biologic drugs for moderate-to-severe psoriasis. *Adv Ther.* 2022;39(5):2256-69.
- **Mahil SK, Ezejimofor MC, Exton LS, et coll.** Comparing the efficacy and tolerability of biologic therapies in psoriasis: an updated network metaanalysis. *Br J Dermatol.* 2020;183(4):638-49.
- **Megna M, Tommasino N, Potestio L, et coll.** Real-world practice indirect comparison between guselkumab, risankizumab, and tildrakizumab: results from an Italian 28-week retrospective study. *J Dermatolog Treat.* 2022;33(6):2813-20.
- **Menter A, Strober BE, Kaplan D, et coll.** Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol* 2019;80:1029-72.
- **Narcisi A, Valenti M, Gargiulo L, et coll.** Real-life effectiveness of tildrakizumab in chronic plaque psoriasis: A 52-week multicentre retrospective study—IL PSO (Italian landscape psoriasis). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2023;37(1):93-103.
- **Norlin JM, Löfvendahl S et Schmitt-Egenolf M.** The Use of IL-17 and IL-23 Inhibitors in Swedish Clinical Practice: A Register-Based Analysis. *Dermatology.* 2023;239(2):262–6.
- **Papp K, Gniadecki R, Beecker J, et coll.** Psoriasis prevalence and severity by expert elicitation. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2021. doi: 10.1007/s13555-021-00518-8.

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

- **Reich K, Papp KA, Blauvelt A, et coll.** Tildrakizumab versus placebo or etanercept for chronic plaque psoriasis (reSURFACE 1 and reSURFACE 2): results from two randomised controlled, phase 3 trials. *Lancet*. 2017; 390(10091):276-88.
- **Rendon A, Schäkel K.** Psoriasis pathogenesis and treatment. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(6):1475.
- **Ruggiero A, Fabbrocini G, Cacciapuoti S, et coll.** Tildrakizumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis: results from 52 weeks real-life retrospective study. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2023;16:29–536.
- **Ruiz-Villaverde R, Fernandez-Freire LR, Font-Ugalde P, et coll.** Tildrakizumab: Efficacy, Safety and Survival in Mid-Term (52 Weeks) in Three Tertiary Hospitals in Andalusia (Spain). *J Clin Med*. 2022;11(17):5098.
- **Sawyer LM, Malottki K, Sabry-Grant C, et coll.** Assessing the relative efficacy of interleukin-17 and interleukin-23 targeted treatments for moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and network meta-analysis of PASI response. *PLoS One*. 2019;14(8):e0220868.
- **Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, et coll.** Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;5(5):CD011535.
- **Shear NH, Betts KA, Soliman AM, et coll.** Comparative safety and benefit-risk profile of biologics and oral treatment for moderate-to-severe plaque psoriasis: A network meta-analysis of clinical trial data. *J Am Acad Dermatol*. 2021;85(3):572-81.
- **Shi J, Xu J et Chen Y.** A network meta-analysis for the comparison of efficacy and safety of interleukin (IL)-23 targeted drugs in the treatment of moderate to severe psoriasis. *Dermatol Ther*. 2020;33(4):e13802.
- **Smith CH, Yiu ZZN, Burden AD, et coll.** British association of dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2020: a rapid update. *Br J Dermatol* 2020;183:628-37.
- **Thaçi D, Piaserico S, Warren RB, et coll.** Five-year efficacy and safety of tildrakizumab in patients with moderate-to-severe psoriasis who respond at week 28: pooled analyses of two randomized phase III clinical trials (reSURFACE 1 and reSURFACE 2). *Br J Dermatol*. 2021. doi: 10.1111/bjd.19866. Online ahead of print.
- **Tsianakas A, Schwichtenberg U, Pierchalla P, et coll.** Real-world effectiveness and safety of tildrakizumab in long-term treatment of plaque psoriasis: Results from the non-interventional, prospective, multicentre study TILLOT. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37(1):85-92.

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

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

**IMBRUVICA<sup>MC</sup>**

***Leucémie lymphoïde chronique***

**Avis transmis au ministre en novembre 2023**

**Marque de commerce :** Imbruvica

**Dénomination commune :** Ibrutinib

**Fabricant :** Janss. Inc

**Forme :** Capsule

**Teneur :** 140 mg

### **Inscription – Avec conditions**

---

#### **RECOMMANDATION**

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'ajouter une indication reconnue à Imbruvica<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments, en association avec le vénétoclax, pour le traitement de 1<sup>re</sup> intention de la leucémie lymphoïde chronique (LLC), si les conditions suivantes sont respectées.

#### **Conditions**

- Médicament d'exception;
- Atténuation du fardeau économique;
- Inscription de la trousse de Venclexta<sup>MC</sup> (vénétoclax) sur la Liste des médicaments du régime générale d'assurance médicament (RGAM).

#### **Indications reconnues pour le paiement**

L'ibrutinib s'administre en association avec le vénétoclax pendant 12 cycles de traitement, en débutant par une phase d'ibrutinib en monothérapie de 3 cycles. Il est à noter que le vénétoclax sera instauré par l'augmentation graduelle de la dose sur 5 semaines à partir du jour 1 du 4<sup>e</sup> cycle.

- ♦ en monothérapie pour 3 cycles, puis en association avec le vénétoclax, pour le traitement de première intention de la leucémie lymphoïde chronique symptomatique, chez les personnes dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.

La première autorisation est donnée pour une durée maximale de 6 cycles de 28 jours et l'autorisation subséquente est donnée pour une durée de 9 cycles, soit un total de 15 cycles.

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.

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

L'indication reconnue proposée pour le vénétoclax sur les listes des médicaments est la suivante :

- ♦ en association avec l'ibrutinib, pour le traitement de première intention de la leucémie lymphoïde chronique symptomatique selon l'indication reconnue pour l'ibrutinib, pour un maximum de 12 cycles.

## Évaluation

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

### DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'ibrutinib est un inhibiteur irréversible de la tyrosine kinase de Bruton (iTKB). Il s'agit de l'une des protéines essentielles des voies de signalisation du récepteur de l'antigène des lymphocytes B et des récepteurs de cytokines. Ces voies sont notamment impliquées dans la prolifération, la survie, l'adhérence, l'écotaxie et la chimiotaxie des lymphocytes B. L'ibrutinib inhibe la prolifération des cellules B malignes.

L'ibrutinib s'administre par voie orale et est notamment indiqué « en association avec le vénétoclax dans le traitement des patients adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) qui n'a jamais été traitée auparavant, y compris en présence d'une délétion 17p. »

### CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la 1<sup>re</sup> évaluation d'Imbruvica<sup>MC</sup> par l'INESSS pour cette indication.

### VALEUR THÉRAPEUTIQUE

#### Contexte de la maladie

La LLC est un cancer hématologique impliquant les lymphocytes B, dont la progression est généralement lente. Le pronostic de survie peut varier de 1 à plus de 10 ans. La Société canadienne du cancer estime

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

qu'en 2018, au Canada, 1 725 nouveaux cas de LLC ont été diagnostiqués et que 554 décès liés à la maladie ont été enregistrés en 2020. Aucune donnée épidémiologique récente n'a été répertoriée spécifiquement pour le Québec. La LLC touche une population généralement âgée et présentant fréquemment des comorbidités. Seulement 10 % des patients ont moins de 55 ans (Eichhorst 2021), l'âge médian au diagnostic est d'environ 72 ans et la survie nette après 5 ans est de 83 % (Société canadienne du Cancer 2023).

La majorité des patients ne présente aucun symptôme lorsqu'une analyse de sang de routine révèle une lymphocytose absolue menant à un diagnostic de LLC. En présence d'une maladie asymptomatique, un suivi clinique est préconisé, tandis qu'en cas de progression ou d'apparition de symptômes tels que l'hypertrophie des ganglions lymphatiques, la fatigue et les sueurs nocturnes, un traitement est amorcé. L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, qui a un potentiel curatif, est une option pouvant être considérée dans certains cas, mais peu de patients y sont admissibles. En conséquence, chez la majorité des patients, le traitement de la LLC demeure à visée palliative dans le but de prolonger la survie, de maintenir ou d'améliorer la qualité de vie et de retarder la progression de la maladie chez les patients ayant un pronostic favorable. L'âge, l'état de santé global, les comorbidités, la préférence des patients ainsi que la présence de facteurs de mauvais pronostic, tels la délétion au chromosome 17p (del[17p]), la présence de mutation *TP53* et le gène *IGHV* (*immunoglobulin heavy chain variable region*) non muté, sont des éléments qui influencent le choix du traitement.

Actuellement au Québec, le traitement de 1<sup>re</sup> intention de la LLC repose principalement sur les iTKB comme l'ibrutinib (Imbruvica<sup>MC</sup>), le zanubrutinib (Brukinsa<sup>MC</sup>) et l'acalabrutinib (Calquence<sup>MC</sup>) en association ou non avec un anticorps ciblant le CD20, l'obinutuzumab (Gazyva<sup>MC</sup>). Le vénétoclax (Venclexta<sup>MC</sup>), inhibiteur de la protéine *B-cell lymphoma-2* (BCL-2), en association avec l'obinutuzumab, est aussi utilisé. D'autres options de traitement peuvent également être offertes, notamment le chlorambucil en association avec un anticorps ciblant le CD20 (obinutuzumab ou rituximab), de même que la bendamustine en combinaison avec le rituximab (BR); ces dernières ne sont que très peu ou plus utilisées en pratique clinique. Bien que longtemps considérée comme un traitement de référence chez les patients âgés de moins de 65 ans présentant un bon état de santé global, une fonction rénale adéquate et une mutation du gène *IGHV*, la fludarabine en association avec le cyclophosphamide et le rituximab (protocole FCR) est beaucoup moins utilisée dans la pratique actuelle en raison de l'efficacité supérieure des traitements ciblés et de leur moindre toxicité.

Malgré le taux élevé de réponse au traitement de 1<sup>re</sup> intention (80 à 95 %, selon le régime), une récurrence est observée chez presque tous les patients. Les options thérapeutiques pour le traitement de la maladie réfractaire ou récidivante dépendent alors du traitement reçu en 1<sup>re</sup> intention et de l'état de santé global du patient. L'ibrutinib, le zanubrutinib et l'acalabrutinib en association ou non avec l'obinutuzumab représentent le standard de soins chez les patients n'ayant pas reçu d'iTKB antérieurement. Le vénétoclax en association avec le rituximab, suivi du vénétoclax en monothérapie, constitue l'option privilégiée après l'échec d'un iTKB. L'idélalisib (Zydelig<sup>MC</sup>) en combinaison avec le rituximab (IdR) représente une autre option de traitement, mais cette combinaison n'est que très peu employée en raison de sa toxicité importante.

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

## Besoin de santé

La LLC est une maladie généralement incurable. L'arrivée des iTKB et des inhibiteurs de BCL-2 a changé l'évolution de la LLC chez les patients qui ne sont pas admissibles à une chimiothérapie à base de fludarabine en allongeant considérablement leur vie. Bien que ces thérapies soient généralement bien tolérées et que leur profil d'innocuité soit plus favorable que celui des thérapies utilisées auparavant, telles les associations chlorambucil/obinutuzumab et BR, elles sont tout de même associées à certains effets indésirables comme la fibrillation auriculaire, les diarrhées, l'hypertension artérielle, le syndrome de lyse tumorale, l'immunosuppression, l'incidence de cancers secondaires et des problèmes cardiaques à plus long terme. De plus, plusieurs de ces thérapies sont administrées jusqu'à la progression de la maladie, ce qui peut favoriser la survenue d'effets indésirables susceptibles de s'accumuler à long terme. En raison de ces inconvénients, la sélection du traitement de 1<sup>re</sup> intention s'appuie davantage sur l'horizon temporel de traitement désiré par le patient. Par conséquent, il existe toujours un besoin de traitements, en 1<sup>re</sup> intention, présentant un profil d'innocuité favorable par rapport au standard de soins actuel. Ces traitements devraient prolonger la vie ou, du moins, retarder la progression de la maladie et prolonger le délai de traitement subséquent. Selon le changement récent de la pratique, un traitement à durée fixe et au mode d'administration simple pourrait être un avantage pour certains patients.

## Analyse des données

Parmi les publications analysées, les études GLOW (Kater 2022) et CAPTIVATE (Tam 2022) sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. De plus, l'INESSS a apprécié des données supplémentaires non publiées ainsi que 4 comparaisons indirectes ajustées par appariement (MAIC) non publiées, soumises par le fabricant.

### Étude GLOW

Il s'agit d'un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et sans insu, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association ibrutinib/vénétoclax à celles de l'association chlorambucil/obinutuzumab. Il a été réalisé sur 211 adultes ayant eu un diagnostic de LLC ou de lymphome à petits lymphocytes (LPL). Ceux-ci devaient notamment présenter un statut fonctionnel selon l'ECOG de 0 à 2 et ne devaient pas avoir reçu de traitement antérieur, présenter de mutation del(17p) ou *TP53* connue, ni être admissibles à une chimiothérapie à base de fludarabine. Pour être admis, les patients âgés de moins de 65 ans devaient présenter des comorbidités (clairance de la créatinine de moins de 70 ml/min selon l'équation Cockcroft-Gault ou un score de *Cumulative Illness Rating Scale* [CIRS] supérieur à 6).

La répartition aléatoire a été réalisée par stratification selon le statut mutationnel du gène *IGHV* (muté, non muté ou non disponible) et le statut mutationnel délétion 11q (del[11q]; oui ou non). Les patients ont été répartis en 2 groupes pour recevoir :

- L'ibrutinib, à la dose de 420 mg 1 fois par jour, en monothérapie pour 3 cycles de 28 jours, puis en association avec le vénétoclax sur 12 cycles supplémentaires, tous 2 par voie orale. L'administration du vénétoclax commence le 1<sup>er</sup> jour du 4<sup>e</sup> cycle à la dose quotidienne de 20 mg, puis est augmentée de façon graduelle sur une période de 5 semaines, pour atteindre 400 mg 1 fois par jour;
- Le chlorambucil, par voie orale, à la dose de 0,5 mg/m<sup>2</sup> les jours 1 et 15 de chaque cycle en association avec l'obinutuzumab, par voie intraveineuse, à la dose de 100 mg le jour 1, 900 mg le jour 2 et 1 000 mg les jours 8 et 15 du 1<sup>er</sup> cycle, puis de 1 000 mg le jour 1 des cycles subséquents, tous 2 sur un maximum de 6 cycles de 28 jours.

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

Les traitements étaient poursuivis jusqu'à la progression de la maladie, l'apparition d'une toxicité inacceptable ou le nombre de cycles maximal précité. En présence d'effets indésirables significatifs liés aux traitements, leur administration pouvait être interrompue ou la dose pouvait être réduite. À la progression, les patients du groupe chlorambucil/obinutuzumab pouvaient recevoir l'ibrutinib en monothérapie.

Le paramètre d'évaluation principal est la survie sans progression, évaluée par un comité indépendant, selon les critères d'évaluation de l'*International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia* (iwCLL) de 2008 (Hallek 2008) modifiés pour la lymphocytose liée au traitement (Cheson 2012, Hallek 2012, Hallek 2013). L'analyse principale pour évaluer ce paramètre était prévue après la survenue de 71 événements de progression ou de décès. Si l'association ibrutinib/vénétoclax s'avérait supérieure à l'association chlorambucil/obinutuzumab à un seuil de signification bilatéral de 0,05, la maladie résiduelle minimale indétectable (MRMi) dans la moelle osseuse, la réponse complète, la réponse tumorale objective et la survie globale étaient testées selon une approche hiérarchisée, afin de contrôler l'inflation du risque d'erreur de type 1 (alpha). Les principaux résultats, obtenus sur la population en intention de traiter après un suivi médian de 27,7 mois, sont présentés dans le tableau suivant.

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

## Principaux résultats d'efficacité de l'étude GLOW (Kater 2022)

| Paramètre d'évaluation                                                                                                                           | Ibrutinib/<br>vénétoclax<br>n = 106 | Chlorambucil/<br>obinutuzumab<br>n = 105 | RRI (IC95 %) ou valeur p                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Survie médiane sans progression (SSP) selon le comité indépendant <sup>a</sup><br>SSP estimée à 24 mois                                          | Non atteinte<br>84,4 %              | 21,0 mois<br>44,1 %                      | 0,22 (0,13 à 0,36)<br>p < 0,001 <sup>b</sup><br>s. o. |
| Survie médiane sans progression selon les investigateurs <sup>a</sup>                                                                            | Non atteinte                        | ■ mois                                   | 0,21 (0,12 à 0,36)<br>p < 0,0001                      |
| Maladie résiduelle minimale indétectable (MRMi) dans la moelle osseuse <sup>a,c</sup><br><br>MRMi 3 mois après la fin du traitement <sup>c</sup> | 55,7 %<br><br>55,74 %               | 21,0 %<br><br>17,1 %                     | p < 0,001 <sup>b</sup><br><br>s. o.                   |
| Réponse complète selon le comité indépendant <sup>a</sup>                                                                                        | 38,7 %                              | 11,4 %                                   | p < 0,001 <sup>b</sup>                                |
| Réponse tumorale objective selon le comité indépendant <sup>a,e</sup>                                                                            | 86,8 %                              | 84,4 %                                   | p = 0,6991 <sup>d</sup>                               |
| Survie globale médiane                                                                                                                           | Non atteinte                        | Non atteinte                             | 1,05 (0,45 à 2,42)<br>p = 0,9121 <sup>f</sup>         |

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; RRI : Rapport des risques instantanés; s. o. : Sans objet.

a L'évaluation est réalisée selon les critères d'évaluation de l'International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL) de 2008 (Hallek 2008) modifiés pour la lymphocytose liée au traitement (Cheson 2012, Hallek 2012, Hallek 2013).

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

c Pourcentage de patients ayant un taux équivalent à < 1 cellule de leucémie lymphoïde chronique par 10 000 leucocytes, évalué par séquençage de nouvelle génération.

d Le résultat n'est pas statistiquement significatif selon un seuil de signification bilatéral de 0,05.

e Pourcentage de patients ayant obtenu une réponse complète, une réponse complète avec récupération de la moelle osseuse incomplète, une réponse partielle ou réponse partielle nodulaire.

f L'analyse statistique est exploratoire en raison de la séquence d'analyse hiérarchisée précédemment brisée.

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

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique, malgré quelques limites.
- L'essai n'est pas réalisé à l'insu des sujets ni des investigateurs; un biais de détection ne peut être exclu concernant l'évaluation des paramètres subjectifs. Toutefois, la réponse au traitement a été évaluée par un comité indépendant selon des critères reconnus, ce qui atténue le risque de biais.
- Les risques de biais de sélection, de détection et d'attrition sont considérés comme faibles.
- L'étude comporte un nombre suffisant de sujets selon le calcul de la taille d'échantillonnage effectué au préalable, la répartition aléatoire a été réalisée adéquatement, la stratification effectuée comprend des éléments jugés pertinents et les caractéristiques initiales des patients, généralement bien équilibrées entre les groupes, ont été évaluées de façon similaire. De plus, aucun sujet n'a été perdu de vue au suivi. Enfin, les déviations majeures du protocole sont peu nombreuses et similaires dans les 2 groupes.
- Le paramètre d'évaluation principal est adéquat dans le contexte du traitement de 1<sup>re</sup> intention de la LLC.

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

- À la progression de la maladie, un total de ■ patients du groupe chlorambucil/obinutuzumab ont reçu de l'ibrutinib en monothérapie en tant que traitement subséquent, ce qui peut influencer les résultats de l'analyse de la survie globale.
- Le plan statistique est adéquat, avec un ajustement relatif à la multiplicité des analyses pour les paramètres principal et secondaires clés.

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

- L'association chlorambucil/obinutuzumab était un traitement à durée fixe acceptable comme comparateur au moment de la réalisation de l'étude. La valeur thérapeutique de ce traitement a d'ailleurs été reconnue par l'INESSS ([INESSS 2015](#), [INESSS 2020b](#)). Toutefois, l'association chlorambucil/obinutuzumab est rarement utilisée en 1<sup>re</sup> intention au Québec présentement; le vénétoclax en association avec l'obinutuzumab ou un iTKB en monothérapie (ibrutinib ou acalabrutinib) auraient été des comparateurs plus représentatifs de la pratique clinique actuelle.
- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci, d'un âge médian de 71 ans (33 % étaient âgés de 75 ans ou plus), étaient majoritairement de sexe masculin (55,7 %), atteints d'une LLC (90,6 %) à faible ou moyen risque (stade de Binet A/B; 52,2 %) et présentaient un score CIRS supérieur à 6 (69,8 %). La majorité avait un statut de performance selon l'ECOG de 1 ou 2 (67 %) et un stade de Rai II-IV (57,3 %). Environ 39 % des patients avaient une maladie palpable/volumineuse  $\geq 5$  cm (*bulky disease*  $\geq 5$  cm), 33,0 %, un LDH élevé, 25,5 %, un gène *IGHV* muté, 18,9 % présentaient une del11q et 6,6 % avaient un gène *TP53* muté. Les 10 patients atteints d'un LPL avaient tous un stade Ann Arbor de IV.
- Selon les cliniciens consultés, la population étudiée est somme toute représentative de celle traitée au Québec à ce stade de la maladie.

Les résultats de l'analyse principale, réalisée après un suivi médian de 27,7 mois, démontrent que l'association ibrutinib/vénétoclax prolonge de façon statistiquement significative la survie sans progression des patients atteints de LLC n'ayant jamais été traitée, comparativement à l'association chlorambucil/obinutuzumab. Bien que les données soient immatures, une réduction de 78 % du risque de progression ou de décès est observée. Le bénéfice en faveur de l'association ibrutinib/vénétoclax sur ce paramètre est corroboré par l'évaluation des investigateurs. Il est également globalement uniforme dans tous les sous-groupes prédéfinis. Ces analyses demeurent toutefois de nature exploratoire et doivent être interprétées avec prudence, notamment en raison du faible nombre de sujets dans certains sous-groupes.

Les résultats montrent également que le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse tumorale objective est similaire dans les 2 groupes. Toutefois, la réponse semble plus profonde dans le cas de l'association ibrutinib/vénétoclax, comme en témoigne les différences absolues des taux de maladie résiduelle minimale indétectable dans la moelle osseuse et de réponse complète; les différences absolues de 34,7 et 27,3 % sont en faveur de l'ibrutinib/vénétoclax, respectivement. Enfin, les données de survie globale n'ont pas montré de différence statistiquement significative entre les groupes. Celles-ci sont toutefois immatures. En effet, le pourcentage de patients en vie est élevé dans les 2 groupes, la survie globale à 24 mois étant estimée à 90,4 % concernant l'association ibrutinib/vénétoclax et à 91,3 % pour ce qui est de l'association chlorambucil/obinutuzumab. Des données à plus long terme sont nécessaires pour bien apprécier ce paramètre. Les traitements subséquents et la permutation entre les groupes pourraient cependant limiter l'interprétation des résultats à l'occasion d'une analyse subséquente.

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

En ce qui a trait à l'innocuité, les principaux effets indésirables de tous grades rapportés en ce qui concerne l'association ibrutinib/vénétoclax, par rapport à l'association chlorambucil/obinutuzumab, sont la diarrhée (50,9 % contre 12,4 %), le rash (17,0 % contre 6,7 %), les infections urinaires (16,0 % contre 4,8 %), la fatigue (15,1 % contre 9,5 %), l'œdème périphérique (15,1 % contre 2,9 %) et la fibrillation auriculaire (14,2 % contre 1,9 %). Les plus fréquents concernant l'obinutuzumab/chlorambucil comparativement à l'ibrutinib/vénétoclax sont la neutropénie (58,1 % contre 41,5 %), les réactions liées à la perfusion (29,5 % contre 0 %), la thrombocytopénie (26,7 % contre 11,3 %) et la pyrexie (19,0 % contre 6,6 %). Les effets indésirables de grade 3 ou plus ont été observés chez 75,5 % des patients du groupe ibrutinib/vénétoclax et chez 69,5 % de ceux du groupe chlorambucil/obinutuzumab. Ceux le plus fréquemment rapportés dans le groupe ibrutinib/vénétoclax, comparativement au groupe chlorambucil/obinutuzumab, sont la diarrhée (10,4 % contre 1,0 %), l'hypertension (7,5 % contre 1,9 %), la fibrillation auriculaire (6,6 % contre 0 %) et l'hyponatrémie (5,7 % contre 0 %), tandis que la neutropénie (44,8 % contre 28,3 %), la thrombocytopénie (20,0 % contre 5,7 %) et le syndrome de lyse tumorale (5,7 % contre 0 %) s'observent plus souvent dans le cas de l'association chlorambucil/obinutuzumab. Une toxicité ayant mené à une réduction de la dose a été rapportée chez 26,4 et 21,0 % des patients ayant reçu l'ibrutinib/vénétoclax et le chlorambucil/obinutuzumab, respectivement. Des effets indésirables ayant mené à un arrêt temporaire du traitement ont été rapportés chez ■ et ■ % des patients ayant reçu l'ibrutinib/vénétoclax et le chlorambucil/obinutuzumab, respectivement. Le taux d'arrêt définitif du traitement était plus élevé dans le groupe ibrutinib/vénétoclax (■ % contre ■ %) et le taux de décès liés aux effets indésirables était plus élevé dans le groupe ibrutinib/vénétoclax (6,6 % contre 1,9 %). Somme toute, les effets indésirables observés dans l'étude GLOW sont cohérents avec les profils d'innocuité connus de l'ibrutinib et du vénétoclax, aucun nouveau signal n'ayant été observé. De plus, la survenue du syndrome de lyse tumorale est moins importante que celle qui est observée dans les autres études cliniques sur le vénétoclax.

Une analyse de la qualité de vie a été réalisée sur la population de l'étude GLOW. Celle-ci est évaluée à l'aide de 3 outils validés, soit l'*European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30 items* (EORTC QLQ-C30), l'*EuroQol 5 Dimension 5 Level questionnaire* (EQ-5D-5L) et le *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy- Fatigue* (FACIT-Fatigue). Notons qu'au moins 85 % des patients ont rempli les 3 questionnaires d'évaluation au cours de la visite initiale et qu'environ 75 % les ont remplis au cours de la période de traitement. Cette analyse n'a révélé aucune différence cliniquement significative sur la qualité de vie entre les groupes, selon les seuils de signification clinique préétablis dans la littérature, ce qui suggère que le traitement par l'association ibrutinib/vénétoclax ne la modifie pas, par rapport à l'association chlorambucil/obinutuzumab. Toutefois, la portée de ces résultats est limitée en raison du caractère exploratoire de l'analyse et du devis ouvert de l'étude.

Les résultats de la mise à jour non publiée, réalisée après un suivi d'un peu plus de 46 mois, sont concordants avec ceux de l'analyse principale et confirment le bénéfice en faveur de l'association ibrutinib/vénétoclax sur la survie sans progression. À cet égard, la médiane n'est toujours pas atteinte dans le groupe ibrutinib/vénétoclax et elle est de ■ mois dans le groupe chlorambucil/obinutuzumab (rapport des risques instantanés [RRI] de ■ [intervalle de confiance à 95 % [IC95 %] ■], p ■). Le taux de réponse objective est similaire à celui observé dans l'analyse précédente, mais davantage de réponses complètes sont maintenant observées dans les 2 groupes (■ % [ibrutinib/vénétoclax] contre ■ % [chlorambucil/obinutuzumab]). Les données de survie globale demeurent immatures au moment de l'analyse; le pourcentage de patients en vie, estimé à 42 mois, est de ■ % pour l'association

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

ibrutinib/vénétoclax contre ■ % pour l'association chlorambucil/obinutuzumab. Quant à l'innocuité, aucun signal nouveau ou inattendu n'est observé.

### Étude CAPTIVATE

Il s'agit d'une étude de phase II multicentrique et sans groupe comparateur, qui a pour but d'estimer l'activité antitumorale et d'évaluer l'innocuité de l'association ibrutinib/vénétoclax. Elle a été réalisée sur 323 adultes ayant eu un diagnostic de LLC ou LPL, sans restriction concernant le profil cytogénétique. Ceux-ci ont été recrutés de façon séquentielle dans 2 cohortes, sans égard à l'admissibilité à la fludarabine. Dans la 1<sup>re</sup>, le traitement était administré jusqu'à l'absence de maladie résiduelle minimale détectable (n = 164) tandis que dans la seconde, il était administré sur une durée fixe (n = 159). Dans le contexte de cette évaluation, seule la cohorte à durée fixe est considérée comme pertinente. Pour y être admis, les patients devaient notamment être âgés de 70 ans ou moins et présenter un statut fonctionnel selon l'ECOG de 0 à 2 et ils ne devaient pas avoir reçu de traitement antérieur. L'ibrutinib, par voie orale, a été administré en monothérapie à la dose de 420 mg 1 fois par jour sur 3 cycles de 28 jours, puis en association avec le vénétoclax sur 12 cycles supplémentaires. Le vénétoclax était commencé au cycle 4 à la dose quotidienne de 20 mg, puis augmenté de façon graduelle sur une période de 5 semaines, pour atteindre 400 mg 1 fois par jour. Le traitement était poursuivi jusqu'à la progression de la maladie, l'apparition d'une toxicité inacceptable ou le nombre de cycles maximal précité. En présence d'effets indésirables significatifs liés au traitement, son administration pouvait être interrompue ou la dose pouvait être réduite.

Le paramètre d'évaluation principal est le taux de réponse complète évalué par les investigateurs selon la classification de l'*International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL)* de 2008 (Hallek 2008) modifiés pour la lymphocytose liée au traitement (Cheson 2012, Hallek 2012, Hallek 2013). Des analyses de sensibilité étaient prévues selon l'évaluation d'un comité indépendant. L'hypothèse nulle (taux de réponse complète inférieure ou égale à 37 % après 12 cycles de traitement) est rejetée si la borne inférieure de l'IC95 % pour le taux de réponse est supérieure à 37 %. Les principaux résultats, obtenus sur la population en intention de traiter après un suivi médian de 27,9 mois, sont présentés dans le tableau suivant.

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

### Principaux résultats d'efficacité de l'étude CAPTIVATE (TAM 2022, données non publiées)

| Paramètre d'évaluation selon les investigateurs <sup>a</sup>                       | Ibrutinib/vénétoclax           |                                           |                                               |
|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------------|
|                                                                                    | Population en ITT<br>(n = 159) | Sous-groupe sans<br>del(17p)<br>(n = 136) | Sous-groupe avec<br>del(17p)/TP53<br>(n = 27) |
| Réponse complète <sup>b</sup>                                                      | 55,3 %                         | 55,9 %                                    | ■ %                                           |
| Réponse tumorale objective <sup>c</sup>                                            | 96,2 %                         | 95,6 %                                    | ■ %                                           |
| Durée médiane de la réponse                                                        | Non atteinte                   | Non atteinte                              | nd                                            |
| Réponse maintenue à 30 mois <sup>c</sup>                                           | 88,6 %                         | 89,8 %                                    | nd                                            |
| Maladie résiduelle minimale<br>indétectable dans la moelle<br>osseuse <sup>d</sup> | ■ %                            | 61,8 %                                    | ■ %                                           |
| Survie médiane sans progression                                                    | Non atteinte                   | Non atteinte                              | Non atteinte                                  |
| SSP maintenue à 36 mois <sup>e</sup>                                               | 88,1 %                         | 89,1 %                                    | ■ %                                           |

del(17p) : Suppression du bras court du chromosome 17; ITT : Intention de traiter; nd : Non disponible; SSP : Survie sans progression.

- a L'évaluation est réalisée selon les critères d'évaluation de l'International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL) de 2008 (Hallek 2008) modifiés pour la lymphocytose liée au traitement (Cheson 2012, Hallek 2012, Hallek 2013).
- b Pourcentage de patients ayant obtenu une réponse complète selon les critères de l'iwCLL de 2008 (Hallek 2008) modifiés pour la lymphocytose liée au traitement (Cheson 2012, Hallek 2012, Hallek 2013)
- c Pourcentage de patients ayant obtenu une réponse complète, une réponse complète avec récupération de la moelle osseuse incomplète, une réponse partielle ou une réponse partielle nodulaire.
- d Pourcentage de patients ayant un taux équivalent à < 1 cellule de leucémie lymphoïde chronique par 10 000 leucocytes, évalué par cytométrie de flux.
- e Pourcentage de patients n'ayant pas eu d'événement de progression de la maladie ni de décès après 36 mois de suivi.

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

- Cette étude est de faible qualité méthodologique (phase II, sans comparateur et sans stratification pour des covariables d'intérêt comme la présence de del[17p] ou de mutation *TP53*).
- L'absence de comparateur empêche de bien évaluer l'ampleur de l'effet. Cela constitue une limite importante.
- L'étude comporte un nombre suffisant de sujets selon le calcul de la taille d'échantillonnage effectué au préalable.
- L'essai n'est pas réalisé à l'insu des patients ni des investigateurs, ce qui peut entraîner un biais de détection des paramètres subjectifs comme les effets indésirables. Cependant, la réponse au traitement a été également évaluée par un comité indépendant, selon des critères reconnus, ce qui réduit le risque de biais et appuie les résultats des investigateurs.
- Le pourcentage de patients ayant rapporté des déviations du protocole est de 2,5 % et aucun participant n'a été perdu de vue au suivi.
- Le plan statistique prévoit un test d'hypothèse adéquat pour le paramètre d'évaluation principal. Tous les autres résultats sont exploratoires, ce qui limite leur interprétation.
- Le paramètre d'évaluation principal, le taux de réponse complète, est jugé acceptable dans le cadre d'une étude de phase II non comparative, bien que la SSP soit un paramètre d'évaluation plus pertinent dans le contexte de la LLC en 1<sup>re</sup> intention de traitement.

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

- L'étude CAPTIVATE est considérée comme une étude d'appui à l'étude GLOW, puisqu'elle inclut des patients présentant des mutations del(17p) ou *TP53*, 2 facteurs de mauvais pronostic.

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

- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci, d'un âge médian de 60 ans, sont majoritairement des hommes (67 %), 69 % d'entre eux ont un score ECOG de 0 et 8 % étaient atteints d'un LPL. La majorité présente un stade de Rai de 0 à II (71 %). Environ 33 % des sujets avaient une maladie palpable/volumineuse  $\geq 5$  cm (*bulky disease*  $\geq 5$  cm), 13 % présentaient une délétion del(17p), 10 %, une mutation *TP53* et 56 %, un gène *IGHV* non muté.
- Selon les cliniciens consultés, bien que la population étudiée soit moins âgée que ce qui est observé en pratique au Québec, elle est somme toute représentative de celle qui serait traitée par l'association ibrutinib/vénétoclax.

Les résultats de l'analyse principale réalisée sur la population en intention de traiter après un suivi médian de 27,9 mois montrent que l'association ibrutinib/vénétoclax entraîne une réponse tumorale complète chez la majorité des patients. Ce taux de réponses profondes est également observé dans le sous-groupe d'intérêt comprenant les patients considérés comme admissibles à la fludarabine (sans présence de del[17p]) ainsi que dans celui regroupant les patients présentant une altération del(17p)/*TP53*. Par ailleurs, la réponse semble durable, la plupart des patients étant toujours en réponse après 30 mois. Le taux global de maladie résiduelle minimale indétectable dans la moelle osseuse est quant à lui d'environ 60 % dans la population en intention de traiter et le sous-groupe sans del(17p), mais semble plus faible dans la population présentant une altération del(17p)/*TP53* (■ %). La survie sans progression médiane n'a été atteinte dans aucun des sous-groupes d'intérêt et son taux estimé à 36 mois est de près de 90 % dans la population en intention de traiter et le sous-groupe sans del(17p) et d'environ 80 % dans le sous-groupe avec présence d'altération del(17p)/*TP53*. L'évaluation faite par le comité indépendant estime des résultats semblables dans tous les sous-groupes d'intérêt. Toutefois, l'ampleur de l'effet de l'association ibrutinib/vénétoclax chez les patients admissibles à la fludarabine, sans altération del(17p) ou avec présence d'altération del(17p)/*TP53* est incertaine, puisqu'il n'y avait pas de stratification prévue pour ces sous-groupes d'intérêt et que le nombre de patients du sous-groupe avec présence de mutation del(17p)/*TP53* est faible.

En ce qui a trait à l'innocuité, des effets indésirables de tous grades ont été rapportés chez 99,4 % des patients. Les principaux sont la diarrhée (62,3 %), les nausées (42,8 %), la neutropénie (41,5 %), l'arthralgie (33,3 %), les spasmes musculaires (29,6 %), les maux de tête (25,2 %), la fatigue (24,5 %), les infections des voies respiratoires supérieures (23,3 %), la tendance accrue aux ecchymoses (22,0 %) ainsi que les vomissements (22,0 %). Les effets indésirables de grade 3 ou plus les plus fréquents sont la neutropénie (32,7 %), l'hypertension (5,7 %) et la diminution du nombre de neutrophiles (5,0 %), la diarrhée (3,1 %), l'hyponatrémie (3,1 %) et la cellulite (2,5 %).

Les résultats de la mise à jour non publiée, réalisée après un suivi d'un peu plus de 37 mois, n'ont révélé aucun nouveau signal d'innocuité. Par ailleurs, l'efficacité de l'association ibrutinib/vénétoclax semble se maintenir dans le temps.

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

### Comparaison indirecte

Les comparateurs jugés les plus appropriés pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'association ibrutinib/vénétoclax pour le traitement de 1<sup>re</sup> intention de la LLC sont l'ibrutinib, l'acalabrutinib en association ou non avec l'obinutuzumab, et l'association vénétoclax/obinutuzumab, traitements standards au Québec. De plus, le protocole FCR est approprié pour évaluer l'efficacité et l'innocuité chez une population admissible à la fludarabine. En l'absence de données les comparant directement, le fabricant a soumis 4 MAIC non publiées. Elles ont pour objectif de comparer l'efficacité de l'association ibrutinib/vénétoclax à celles de l'ibrutinib, de l'acalabrutinib, de l'association vénétoclax/obinutuzumab, du protocole FCR et de l'association BR. Puisque l'association BR n'est pas utilisée en 1<sup>re</sup> intention au Québec, la comparaison avec ce traitement n'a pas été retenue par l'INESSS. Les données cliniques sont tirées des études GLOW (Kater 2022) et CAPTIVATE (Tam 2022) pour l'association ibrutinib/vénétoclax, et des études ALLIANCE (Woyach 2018) pour l'ibrutinib, E1912 (Shanafelt 2019) pour le protocole FCR, ELEVATE-TN (Sharman 2022) pour l'acalabrutinib et CLL14 (Al-Sawaf 2020, Al-Sawaf 2021) pour l'association vénétoclax/obinutuzumab. Il s'agit d'essais de phase III à répartition aléatoire et à devis ouvert. Les principaux paramètres d'évaluation retenus pour ces MAIC, sont la survie sans progression, la survie globale, la réponse tumorale objective et le taux de réponse complète.

L'appréciation par l'INESSS de ces comparaisons indirectes est la suivante :

- La méthodologie de ces comparaisons indirectes est jugée acceptable.
- Il n'y a pas eu de stratégie de recherche de la littérature pour ces comparaisons. Les auteurs ont sélectionné les publications sur la base des données d'études soumises à des fins réglementaires à l'*European Medicines Agency* - EMA (études ELEVATE-TN et CLL14) ou des études pour lesquelles le fabricant avait accès à des données individualisées concernant chaque patient (études ALLIANCE et E1912).
- Le choix des paramètres d'évaluation de l'efficacité (survie sans progression, survie globale, réponse tumorale objective et réponse complète) est adéquat dans le contexte de la LLC.
- L'hétérogénéité des populations des études sélectionnées n'ayant pas été évaluée, elle ne peut pas être exclue.
- Aucune évaluation du risque de biais n'a été réalisée.

#### *MAIC contre l'ibrutinib en monothérapie*

- Au total, ■ patients du groupe ibrutinib/vénétoclax (étude GLOW) et ■ patients du groupe ibrutinib en monothérapie (étude ALLIANCE), tous considérés comme inadmissibles au FCR, ont été appariés à l'aide d'un score de propension.
- Les covariables utilisées dans le processus d'appariement afin d'équilibrer les caractéristiques démographiques et cliniques initiales des patients étaient le statut de performance selon l'ECOG, la présence d'une délétion 11q, la cytopénie, l'âge, la clairance de la créatinine, le taux de lactate déshydrogénase et la présence de mutation *TP53*.
- Après appariement, la diminution de la taille d'échantillon du groupe ibrutinib/vénétoclax est modérée (■ à ■ %), selon les différents modèles d'ajustement.

#### *MAIC contre le protocole FCR*

- Un total de ■ patients du groupe ibrutinib/vénétoclax (étude CAPTIVATE) et de ■ patients du groupe FCR (étude E1912), tous considérés comme admissibles au FCR et sans del(17p), ont été appariés à l'aide d'un score de propension.

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

- Les covariables utilisées dans le processus d'appariement afin d'équilibrer les caractéristiques démographiques et cliniques initiales des patients étaient le statut de performance selon l'ECOG, la présence de délétion 11q, la cytopénie, l'âge, le sexe, la clairance de la créatinine, le statut de mutation *IGHV*, le stade de Rai, la maladie volumineuse, la  $\beta$ 2-microglobuline et la présence de mutation *TP53*.
- Après appariement, la taille d'échantillon du groupe ibrutinib/vénétoclax a diminué de façon modérée (■ à ■ %), selon les différents modèles d'ajustement.

#### *MAIC contre l'acalabrutinib en monothérapie*

- Au total, ■ patients du groupe ibrutinib/vénétoclax (étude GLOW) et ■ sujets du groupe acalabrutinib en monothérapie (étude ELEVATE-TN), tous considérés comme inadmissibles au FCR, ont été appariés à l'aide d'un score de propension.
- Les covariables utilisées dans le processus d'appariement afin d'équilibrer les caractéristiques démographiques et cliniques initiales des patients étaient le statut de performance selon l'ECOG, le score CIRS, l'âge et la présence de mutation *TP53*.
- Après appariement, la taille d'échantillon du groupe ibrutinib/vénétoclax a diminué de façon modérée (■ %).

#### *MAIC contre l'association vénétoclax/obinutuzumab*

- Au total, ■ patients du groupe ibrutinib/vénétoclax (étude GLOW) et ■ sujets du groupe vénétoclax/obinutuzumab (étude CCL14), tous considérés comme inadmissibles au FCR, ont été appariés à l'aide d'un score de propension.
- Les covariables utilisées dans le processus d'appariement afin d'équilibrer les caractéristiques démographiques et cliniques initiales des patients étaient le statut de performance selon l'ECOG, le score CIRS, l'âge et la présence de mutation *TP53*.
- Après appariement, la taille d'échantillon du groupe ibrutinib/vénétoclax a diminué de façon modérée (■ %).

### Résultats

#### *MAIC contre l'ibrutinib en monothérapie*

Les résultats de l'analyse sur la survie sans progression, la survie globale et la réponse tumorale objective ne permettent pas de dégager de différence d'efficacité entre les traitements. Quant au taux de réponse complète, les résultats suggèrent un avantage en faveur de l'association ibrutinib/vénétoclax, avec des rapports de cotes (RC) variant de ■ à ■ selon les modèles utilisés. Aucune conclusion n'a pu être tirée quant à l'innocuité et la qualité de vie comparatives, car celles-ci n'ont pas été évaluées.

#### *MAIC contre le protocole FCR*

Les résultats de l'analyse sur la survie sans progression et la survie globale suggèrent un avantage en faveur de l'association ibrutinib/vénétoclax, avec des RRI variant respectivement de ■ et de ■ pour la survie sans progression et la survie globale, selon les modèles utilisés. Les résultats des analyses de la réponse tumorale objective et du taux de réponse complète ne permettent pas de dégager de différence d'efficacité entre ces 2 traitements. Quant à l'innocuité, les résultats des analyses de l'incidence d'effets indésirables de grade 3 ou 4 ainsi que le taux d'abandon précoce du traitement suggèrent un avantage pour l'association ibrutinib/vénétoclax. Aucune conclusion n'a pu être tirée quant à la qualité de vie comparative, car celle-ci n'a pas été évaluée.

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

### *MAIC contre le protocole l'acalabrutinib en monothérapie et l'association vénétoclax/obinutuzumab*

Les résultats des analyses sur la survie sans progression ne permettent pas de dégager de différence entre l'association ibrutinib/vénétoclax et ces 2 traitements. Quant à la survie globale, les résultats des analyses n'ont pas dégagé de différence par rapport à l'association vénétoclax/obinutuzumab, mais suggèrent un avantage en faveur de l'association ibrutinib/vénétoclax par rapport à l'acalabrutinib, avec un RRI statistiquement significatif de ■. Aucune conclusion n'a pu être tirée quant à l'innocuité et la qualité de vie comparatives, car celles-ci n'ont pas été évaluées.

En raison des limites énumérées précédemment, notamment le manque de stratégie de recherche de la littérature pour les études sélectionnées, le faible nombre de covariables d'ajustement ou modificateurs d'effet utilisés, l'hétérogénéité des populations analysées et l'absence de données robustes corroborant les résultats de ces MAIC, une incertitude très importante demeure quant à l'efficacité différentielle de ces traitements en 1<sup>re</sup> intention d'une LLC symptomatique.

### **Perspective du patient**

Au cours de l'évaluation de l'association ibrutinib/vénétoclax, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de patient ou d'association de patients.

### **Perspective du clinicien**

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

Les cliniciens mentionnent qu'historiquement, les critères de sélection du traitement de 1<sup>re</sup> intention pour les patients atteints de LLC se basaient sur l'admissibilité à la fludarabine. Toutefois, depuis l'arrivée des traitements plus récents, comme les iTKB en monothérapie et l'association vénétoclax/obinutuzumab, le paradigme de traitement a changé. La sélection de traitement s'appuie maintenant principalement sur l'horizon temporel de traitement, soit à durée fixe ou en continu.

L'association chlorambucil/obinutuzumab, comparateur de l'étude GLOW, n'est pas un traitement actuellement utilisé dans la pratique clinique au Québec. D'ailleurs, les cliniciens consultés mentionnent que les associations BR, chlorambucil/obinutuzumab ainsi que le protocole FCR ne sont plus vraiment utilisés au Québec pour le traitement de la LLC. Les résultats de l'étude GLOW montrent que l'association ibrutinib/vénétoclax est une thérapie à durée fixe exerçant une très bonne activité antitumorale pour le traitement de 1<sup>re</sup> intention de la LLC. De plus, cette association induit des réponses profondes et durables et son efficacité est supérieure à celle de l'association chlorambucil/obinutuzumab, bien que son profil d'innocuité leur semble défavorable.

En l'absence de comparaison directe entre l'association ibrutinib/vénétoclax et les traitements le plus couramment employés en 1<sup>re</sup> intention de la LLC comme l'ibrutinib en monothérapie, l'acalabrutinib en monothérapie et l'association vénétoclax/obinutuzumab, les cliniciens soulignent que les résultats des comparaisons indirectes laissent croire que l'association ibrutinib/vénétoclax est au moins aussi efficace que celle des autres traitements. Au regard de l'innocuité, les cliniciens estiment que l'association ibrutinib/vénétoclax semble plus toxique que les autres options offertes, notamment en ce qui concerne l'incidence de diarrhée et de complications cardiaques. Cela est attendu, puisque l'association combine

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

les effets indésirables des iTKB (ibrutinib) et des anti BCL-2 (vénétoclax). Toutefois, les effets indésirables observés peuvent être pris en charge, soit par une interruption temporaire du traitement ou une réduction de dose. Par ailleurs, le congé thérapeutique après 15 cycles de traitement pourrait pallier l'accumulation d'effets indésirables observée avec des traitements administrés en continu jusqu'à la progression de la maladie. Ainsi, les cliniciens consultés considèrent que l'association ibrutinib/vénétoclax pourrait devenir un traitement de choix de la LLC chez des patients jeunes en bonne condition physique, qui risquent d'être traités pendant très longtemps et qui préfèrent un congé thérapeutique. Les cliniciens sont toutefois d'avis qu'en l'absence de preuve de supériorité, les iTKB administrés en continu demeureront le traitement favorisé pour les patients présentant une cytogénétique défavorable (présence d'une del[17p] ou de mutation *TP53*).

Les cliniciens sont d'avis que l'ibrutinib, en association avec le vénétoclax, permettra d'individualiser la thérapie en 1<sup>re</sup> intention de la LLC, selon le nouveau paradigme de traitement.

### **Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique**

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, ainsi que des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur la valeur thérapeutique :

- La LLC est une maladie à évolution lente. L'âge médian au diagnostic est d'environ 72 ans et la survie nette après 5 ans est de 83 %.
- Bien que les iTKB aient modifié le paradigme de traitement de la LLC, il existe toujours un besoin de traitements, en 1<sup>re</sup> intention, présentant un profil d'innocuité favorable par rapport au standard de soins actuel. Ces traitements devraient prolonger la vie ou, du moins, retarder la progression de la maladie, et prolonger le délai de traitement subséquent. Un traitement à durée fixe et au mode d'administration simple pourrait être un avantage pour certains patients.
- Les résultats d'efficacité, d'innocuité et de qualité de vie sont principalement issus d'une étude de bonne qualité méthodologique, l'étude GLOW.
- Une réduction de 40 % du risque de progression ou de décès en faveur de l'association ibrutinib/vénétoclax comparativement à l'association chlorambucil/obinutuzumab a été observée après un suivi médian d'environ 2 ans. Ce résultat est jugé cliniquement significatif et d'ampleur importante par les cliniciens.
- Le pourcentage de personnes ayant présenté une réponse complète ainsi qu'une maladie résiduelle minimale indétectable dans la moelle osseuse avec l'association ibrutinib/vénétoclax est élevé dans l'étude GLOW. Ces données sont appuyées par les résultats de l'étude CAPTIVATE.
- L'ampleur de l'effet de l'association ibrutinib/vénétoclax dans les sous-groupes sans del(17p) ou avec présence d'altération del(17p)/*TP53* semble similaire à celle observée dans l'ensemble de la population, comme suggéré par l'étude CAPTIVATE. Toutefois, une incertitude demeure sur ces résultats compte tenu de l'absence de stratification prévue pour ces sous-groupes d'intérêt et de la petite taille du sous-groupe del(17p)/*TP53*.
- La portée des résultats de l'étude GLOW est limitée, puisque le comparateur employé, soit l'association chlorambucil/obinutuzumab, n'est plus une option utilisée au Québec.
- Les résultats des MAIC suggèrent que l'association ibrutinib/vénétoclax a une efficacité et une innocuité supérieures à celles du protocole FCR. De plus, ils suggèrent une efficacité non différentielle par rapport à l'ibrutinib en monothérapie, malgré un taux de réponse profonde (MRMi) plus élevé dans le cas de ce dernier. Aucune différence d'efficacité entre l'association

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

ibrutinib/vénétoclax et l'acalabrutinib en monothérapie ou l'association vénétoclax/obinutuzumab n'a pu être démontrée. Une incertitude très importante demeure quant à l'efficacité différentielle de l'association ibrutinib/vénétoclax par rapport aux autres traitements en raison des limites des comparaisons indirectes.

- Selon les cliniciens consultés, l'association ibrutinib/vénétoclax aurait un profil d'innocuité plus défavorable que les autres options offertes, notamment en ce qui concerne l'incidence de diarrhée et de complications cardiaques. L'association ibrutinib/vénétoclax présente un profil d'innocuité caractéristique de chacune de ces composantes.
- L'association ibrutinib/vénétoclax ne semble pas avoir d'effet préjudiciable sur la qualité de vie des patients comparativement à l'association chlorambucil/obinutuzumab.
- Les cliniciens consultés considèrent que le congé de traitement possible dans le cas de l'association ibrutinib/vénétoclax est un avantage, surtout pour les patients plus jeunes. Ils soulignent toutefois que pour les patients ayant une cytogénétique défavorable, comme la del(17p), un iTKB en continu serait vraisemblablement préféré à un traitement à durée fixe.

#### **Délibération sur la valeur thérapeutique**

Les membres du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de l'ibrutinib, en association avec le vénétoclax, est reconnue pour le traitement de 1<sup>re</sup> intention de la leucémie lymphoïde chronique (LLC).

#### **Motifs de la position unanime**

- Les membres reconnaissent que l'ibrutinib, en association avec le vénétoclax, procure des bénéfices cliniques aux patients atteints d'une LLC symptomatique n'ayant jamais été traitée, et ce, sans égard à leur admissibilité à la fludarabine. Bien qu'aucun gain de survie globale ne soit démontré à ce jour, le pourcentage élevé de patients obtenant une réponse profonde semble permettre un congé thérapeutique, ce qui est considéré par les membres comme un avantage significatif pour une maladie qui peut être traitée pendant longtemps.
- Les résultats d'efficacité de l'étude CAPTIVATE sont cohérents avec ceux de l'étude GLOW, ce qui conforte les membres sur les bénéfices observés.
- Malgré des résultats d'efficacité qui semblent similaires à ce qui s'observe dans l'ensemble de la population atteinte de LLC, le très faible nombre de patients présentant un risque cytogénétique élevé dans l'étude CAPTIVATE ne permet pas aux membres de conclure quant à l'efficacité de l'association ibrutinib/vénétoclax dans cette sous-population. Le fait que les cliniciens ne s'attendent pas à son utilisation chez ces patients est jugé rassurant par les membres.
- Les membres sont conscients que les résultats des comparaisons indirectes sont incertains et exploratoires. Ils estiment tout de même qu'il est plausible, selon les données actuelles, que l'association ibrutinib/vénétoclax ait une efficacité similaire à celle des inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton en monothérapie ou à celle de l'association vénétoclax/obinutuzumab, principaux traitements administrés en 1<sup>re</sup> intention.
- De l'avis des membres, la toxicité de l'association ibrutinib/vénétoclax à court terme, bien qu'importante, semble acceptable compte tenu des bénéfices attendus à long terme, du congé thérapeutique qu'il procure aux patients et du fait qu'il ne semble pas détériorer davantage la qualité de vie des patients.

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

- Les membres jugent que l'ibrutinib, en association avec le vénétoclax, représente une option de traitement supplémentaire en 1<sup>re</sup> intention de la LLC, qui pourrait répondre à un besoin, notamment chez les patients jeunes désirant un traitement à durée fixe.

#### JUSTESSE DU PRIX

Les coûts d'acquisition d'Imbruvica<sup>MC</sup> et de ses principaux comparateurs se trouvent dans le tableau suivant.

#### Coût d'acquisition d'Imbruvica<sup>MC</sup> et de ses principaux comparateurs

| Médicament                                                                                                            | Posologie considérée <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Prix unitaire <sup>b</sup>                                                                                        | Coût d'acquisition du traitement par période de 28 jours <sup>c</sup>                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ibrutinib (I),<br>Caps.<br>Imbruvica <sup>MC</sup><br><br>+<br>Vénétoclax (V),<br>Co.<br>Venclexta <sup>MC</sup>      | (I) 420 mg 1 fois par jour<br>+<br>(V) 20 mg 1 fois par jour pendant 1 semaine à partir du jour 1 du cycle 4, puis augmentation graduelle de la dose sur 5 semaines (doses de 20, 50, 100, 200 et 400 mg pendant 1 semaine chacune), puis 400 mg par jour.<br><br>Cycles de 28 jours à raison d'un maximum de 15 cycles                                                   | (I) 90,65 \$/140 mg<br><br>(V) 6,80 \$/10 mg<br>33,99 \$/50 mg<br>67,99 \$/100 mg                                 | Cycles 1 à 3 : 7 615 \$<br>Cycle 4 : 9 376 \$<br>Cycles 5 à 15 : 15 229 \$<br><br>Coût maximum :<br>199 741 \$                        |
| <b>COMPARATEURS : PATIENTS NON ADMISSIBLES À UN TRAITEMENT À BASE DE FLUDARABINE<sup>d</sup></b>                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                   |                                                                                                                                       |
| Acalabrutinib,<br>Caps.<br>Calquence <sup>MC</sup>                                                                    | 100 mg 2 fois par jour                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 135,98 \$/100 mg                                                                                                  | 7 615 \$                                                                                                                              |
| Ibrutinib,<br>Caps.<br>Imbruvica <sup>MC</sup>                                                                        | 420 mg 1 fois par jour                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 90,65 \$/140 mg                                                                                                   | 7 615 \$                                                                                                                              |
| Vénétoclax (V),<br>Co.<br>Venclexta <sup>MC</sup><br>+<br>Obinutuzumab (O),<br>Pd. Perf. I.V.<br>Gazyva <sup>MC</sup> | (V) 20 mg 1 fois par jour pendant 1 semaine à partir du jour 22 du cycle 1, puis augmentation graduelle de la dose sur 5 semaines (doses de 20, 50, 100, 200 et 400 mg pendant une semaine chacune), puis 400 mg par jour<br>+<br>(O) 1 000 mg aux jours 1, 8 et 15 du cycle 1 et au jour 1 des cycles 2 à 6<br><br>Cycles de 28 jours à raison d'un maximum de 12 cycles | (V) 6,80 \$/10 mg<br>33,99 \$/50 mg<br>67,99 \$/100 mg<br><br>(O) 5 275,50 \$/fiolle de 1 000 mg/40 ml (25 mg/ml) | Cycle 1 : 15 827 \$<br>Cycle 2 : 8 845 \$<br>Cycles 3 à 6 : 12 890 \$<br>Cycles 7 à 12 : 7 615 \$<br><br>Coût maximum :<br>122 017 \$ |

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

|                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                       |                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Acalabrutinib (A),<br>Caps.<br>Calquence <sup>MC</sup><br>+<br>Obinutuzumab (O),<br>Pd. Perf. I.V.<br>Gazyva <sup>MC</sup>  | (A) 100 mg 2 fois par jour jusqu'à progression de la maladie<br>+<br>(O) 100 mg au jour 1 du cycle 2, 900 mg au jour 2 du cycle 2, 1 000 mg aux jours 8 et 15 du cycle 2 et au jour 1 des cycles 3 à 7<br><br>Cycles de 28 jours jusqu'à la progression de la maladie                                                                                           | (A) 135,98 \$/100 mg<br><br>(O) 5 275,50 \$/fiolle de 1 000 mg/40 ml (25 mg/ml)                                                                                       | Cycle 1 : 7 615 \$<br>Cycle 2 : 23 441 \$<br>Cycles 3 à 7 : 12 890 \$<br>Cycle 8 et plus : 7 615 \$ |
| <b>COMPARATEUR : PATIENTS ADMISSIBLES À UN TRAITEMENT À BASE DE FLUDARABINE</b>                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                       |                                                                                                     |
| Fludarabine (F),<br>Sol. Inj. I.V.<br>+<br>Cyclophosphamide (C),<br>Pd. Perf. I.V.<br>+<br>Rituximab (R),<br>Sol. Inj. I.V. | (F) 25 mg/m <sup>2</sup> aux jours 2 à 4 du cycle 1 et aux jours 1 à 3 des cycles 2 à 6<br>+<br>(C) 250 mg/m <sup>2</sup> aux jours 2 à 4 du cycle 1 et aux jours 1 à 3 des cycles 2 à 6<br>+<br>(R) 375 mg/m <sup>2</sup> au jour 1 du cycle 1 et 500 mg/m <sup>2</sup> au jour 1 des cycles 2 à 6<br><br>Cycles de 28 jours à raison d'un maximum de 6 cycles | (F) ■ \$/fiolle de 50 mg/2 ml (25 mg/ml)<br><br>(C) ■ \$/fiolle de 500 mg<br><br>(R) ■ \$/fiolle de 100 mg/10 ml (10 mg/ml)<br>■ \$/fiolle de 500 mg/50 ml (10 mg/ml) | Cycle 1 : 3 988 \$<br>Cycles 2 à 6 : 5 347 \$<br><br>Coût maximum : 30 724 \$                       |

Caps. : Capsule; Co. : Comprimé; Pd. Perf. I.V. : Poudre pour perfusion intraveineuse; Sol. Inj. I.V. : Solution pour injection intraveineuse.

- La posologie considérée est celle recommandée dans les monographies de produit ou celle correspondant à l'usage clinique courant.
- Il s'agit des prix de vente garantis soumis par le fabricant, de ceux de la *Liste des médicaments* ou de ceux des contrats d'achat du Centre d'acquisitions gouvernementales (CAG) pour les établissements de santé (août 2023).
- Ce calcul tient compte d'une utilisation parfaite des médicaments. Ce coût est calculé pour une personne de 1,85 m<sup>2</sup> de surface corporelle et inclut les pertes de médicament, le cas échéant. Il exclut toutefois le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste, le cas échéant.
- L'association obinutuzumab/chlorambucil peut aussi être administrée à ce stade de la maladie, mais constitue un comparateur de second plan.

Notons que le zanubrutinib (Brukinsa<sup>MC</sup>) a fait l'objet d'une recommandation de l'INESSS en juillet dernier ([INESSS 2023](#)), recommandation pour laquelle le ministre a sursis à sa décision. Il n'est donc pas inscrit sur la *Liste des médicaments*. Son coût d'acquisition pour une période de 28 jours est de 7 614 \$.

#### RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Pour évaluer l'efficacité de l'association ibrutinib/vénétoclax dans les 2 sous-populations évaluées, 2 analyses ont été produites par l'INESSS.

#### Patients non admissibles à un traitement à base de fludarabine

Pour cette sous-population, après examen d'une étude pharmacoéconomique soumise par le fabricant et en raison des constats cliniques émis précédemment, l'INESSS a choisi de faire reposer l'évaluation l'efficacité de l'association ibrutinib/vénétoclax sur une analyse de minimisation des coûts réalisée à

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

partir du modèle soumis par le fabricant. Les principales caractéristiques de cette analyse et ses résultats se trouvent ci-dessous.

#### Principales caractéristiques de la 1<sup>re</sup> analyse de l'INESSS

|                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Type d'analyse                            | Minimisation des coûts                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Population ciblée                         | Patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) jamais traitée auparavant, ne pouvant pas recevoir la fludarabine                                                                                                                                              |
| Traitements comparés                      | Ibrutinib en association avec le vénétoclax par rapport à : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Acalabrutinib en monothérapie ou en association avec l'obinutuzumab;</li> <li>▪ Ibrutinib; et</li> <li>▪ Vénétoclax en association avec l'obinutuzumab</li> </ul> |
| Perspective de l'analyse retenue          | Sociétale                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Horizon temporel                          | 20 ans                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Principales sources des données cliniques | Comparaisons indirectes précitées (efficacité)<br>Postulat (innocuité)                                                                                                                                                                                                 |
| Efficacité et innocuité                   | Présumées globalement similaires, malgré les limites des comparaisons indirectes et l'absence de donnée comparative au regard de l'innocuité                                                                                                                           |
| Coûts considérés                          | D'acquisition, d'administration, de suivi clinique, de gestion des effets indésirables, d'analyses biomédicales et coûts indirects relatifs à la perte de productivité                                                                                                 |

Bien que l'innocuité comparative des différents traitements ne soit pas bien documentée jusqu'à présent, le fardeau pourrait être globalement comparable en raison des différentes durées d'exposition au traitement. En effet, malgré son profil d'innocuité défavorable à court terme, l'association ibrutinib/vénétoclax constituerait une option thérapeutique permettant à des patients de bénéficier d'un congé thérapeutique et d'éviter une exposition prolongée aux iTKB dont les effets indésirables peuvent s'accumuler. Il convient également de rappeler qu'une incertitude persiste dans l'analyse quant à l'efficacité et à l'innocuité à long terme.

#### Principale modification effectuée par l'INESSS :

Comparateurs et traitements subséquents : Seuls les principaux comparateurs et traitements subséquents ont été retenus. Pour effectuer le calcul du coût moyen pondéré, ces comparateurs ont été regroupés. Leur utilisation relative en 1<sup>re</sup> intention de traitement et en intention subséquente a été calculée en se basant sur les plus récentes données de facturation de la RAMQ.

Une incertitude subsiste dans l'analyse quant au parcours de soins des patients dont la maladie progresse après l'utilisation de l'association ibrutinib/vénétoclax ou de ses comparateurs, ainsi que sur la durée des traitements subséquents, d'autant plus que la maladie est à évolution lente et que les patients peuvent recevoir les traitements ultérieurs pendant une longue période. Bien que le modèle pharmacoeconomique tente de représenter le plus fidèlement possible ce parcours, celui-ci reste empreint d'incertitude et le coût des traitements subséquents est élevé et différent entre les traitements comparés.

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

**Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant Imbruvica<sup>MC</sup> en association avec le vénétoclax aux différents traitements de 1<sup>re</sup> intention de la leucémie lymphoïde chronique symptomatique, chez les patients non admissibles à la fludarabine (INESSS)**

| Médicament                                     | Coût de traitement sur 20 ans <sup>a</sup> | Parts de marché des médicaments <sup>b</sup> |
|------------------------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------------|
| SCÉNARIO DE RÉFÉRENCE (APPROCHE DÉTERMINISTE)  |                                            |                                              |
| Ibrutinib en association avec vénétoclax       | 328 866 \$                                 | s. o.                                        |
| Coût d'acquisition en médicament               | 320 127 \$                                 |                                              |
| Autres coûts <sup>c</sup>                      | 8 739 \$                                   |                                              |
| Coût moyen pondéré                             | 842 172 \$                                 |                                              |
| Acalabrutinib                                  | 935 802 \$                                 | 52 %                                         |
| Coût d'acquisition en médicament               | 924 148 \$                                 |                                              |
| Autres coûts <sup>c</sup>                      | 11 654 \$                                  |                                              |
| Acalabrutinib en association avec obinutuzumab | 980 393 \$                                 | 5 %                                          |
| Coût d'acquisition en médicament               | 965 325 \$                                 |                                              |
| Autres coûts <sup>c</sup>                      | 15 068 \$                                  |                                              |
| Ibrutinib                                      | 935 914 \$                                 | 28 %                                         |
| Coût d'acquisition en médicament               | 924 148 \$                                 |                                              |
| Autres coûts <sup>c</sup>                      | 11 766 \$                                  |                                              |
| Vénétoclax en association avec obinutuzumab    | 296 530 \$                                 | 15 %                                         |
| Coût d'acquisition en médicament               | 285 248 \$                                 |                                              |
| Autres coûts <sup>c</sup>                      | 11 282 \$                                  |                                              |

s. o. : Sans objet.

- a Les estimations incluent les coûts d'acquisition en médicament pour la 1<sup>re</sup> intention et l'intention subséquente. Ces coûts sont estimés à partir du prix de vente garanti soumis par le fabricant, de celui de la *Liste des médicaments* (août 2023) et de ceux des contrats d'achat du Centre d'acquisitions gouvernementales (CAG) pour les établissements de santé (août 2023).
- b Ces parts sont obtenues à partir des statistiques de facturation de la RAMQ portant sur la période du 1<sup>er</sup> juin 2022 au 31 mai 2023, selon le nombre de nouveaux patients qui amorcent un traitement en 1<sup>re</sup> intention.
- c Ces autres coûts incluent celui des services professionnels du pharmacien, de la marge bénéficiaire du grossiste, ceux des pertes en productivité et ceux de suivi clinique et de gestion de la maladie et des effets indésirables.

Notons qu'à leurs précédentes évaluations, l'ibrutinib et l'acalabrutinib en monothérapie ou en association avec l'obinutuzumab n'ont pas été jugés efficaces ou que leur efficacité n'est pas connue ([INESSS 2017](#), [INESSS 2020a](#)). Seule l'association vénétoclax/obinutuzumab avait été jugée efficace ([INESSS 2020b](#)). De plus, il convient de rappeler que tous ces traitements ont fait l'objet d'ententes d'inscription confidentielles pour des produits innovateurs ou génériques ([rapport annuel de la RAMQ](#)).

**Patients admissibles à un traitement à base de fludarabine**

Pour cette autre sous-population, l'évaluation de l'efficacité de l'association ibrutinib/vénétoclax par l'INESSS repose plutôt sur l'étude pharmacoéconomique soumise par le fabricant. Les principales caractéristiques de l'analyse de l'INESSS, les modifications effectuées, les limites relevées ainsi que les résultats obtenus se trouvent ci-dessous.

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

## Principales caractéristiques de la 2<sup>e</sup> analyse de l'INESSS

|                                  |                                                                                                                                                                                                                                                |
|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Type analyse                     | Coût-utilité                                                                                                                                                                                                                                   |
| Population ciblée                | Patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) jamais été traitée auparavant, admissibles à la fludarabine                                                                                                                            |
| Traitements comparés             | Ibrutinib en association avec vénétoclax par rapport au protocole FCR (fludarabine, cyclophosphamide et rituximab)                                                                                                                             |
| Perspective de l'analyse retenue | Sociétale                                                                                                                                                                                                                                      |
| Horizon temporel                 | 30 ans                                                                                                                                                                                                                                         |
| Modèle et modélisation           | <p>Représentation adaptée du modèle semi-Markov utilisé</p> <p><b>LÉGENDE</b><br/> SSP 1L : Survie sans progression (première intention)<br/> SSP 2L : Survie sans progression (deuxième intention)<br/> SPP : Survie après la progression</p> |
| Sources des données              | Comparaison indirecte précitée (efficacité et innocuité)                                                                                                                                                                                       |
| Coûts considérés                 | D'acquisition, d'administration, de suivi clinique, de gestion des effets indésirables, d'analyse biomédicale, de fin de vie, et coût indirect relatif à la perte de productivité                                                              |

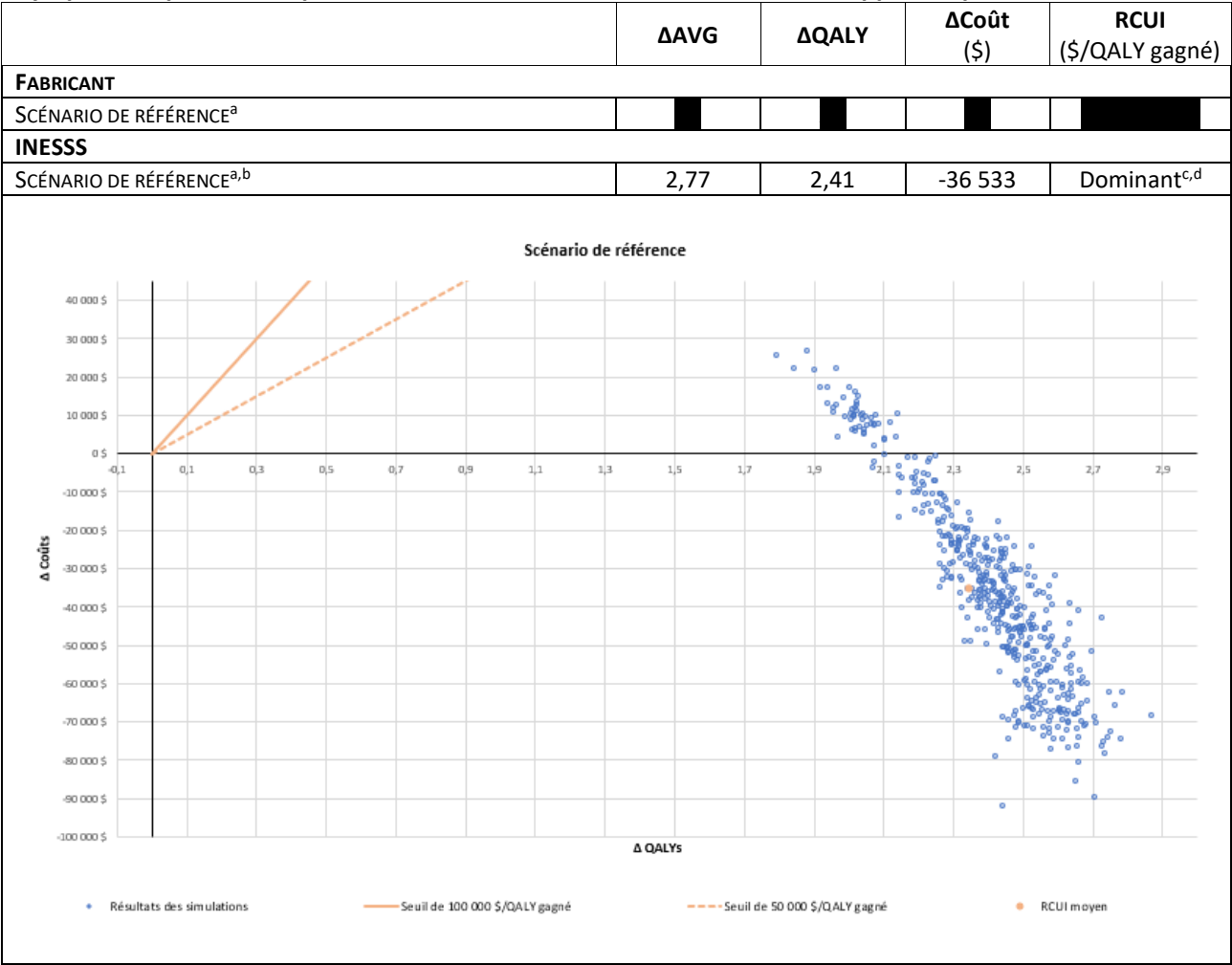
## Principales modifications effectuées par l'INESSS

- Coûts des traitements : Le coût du protocole FCR considéré par le fabricant est plus élevé que celui payé par les établissements de santé au Québec. Ce coût a été réduit en retenant les prix négociés tirés des contrats d'achat du Centre d'acquisitions gouvernementales (CAG).
- Traitements subséquents : Selon les plus récentes données de facturation de la RAMQ, l'ibrutinib et l'acalabrutinib en monothérapie constituent les traitements les plus utilisés à la progression de la maladie. Les proportions d'utilisation de ces médicaments, ainsi que celle de l'association vénétoclax/rituximab, ont été réajustées selon ces données.

Notons que les incertitudes soulevées lors de la 1<sup>re</sup> analyse s'appliquent également à cette 2<sup>e</sup> analyse. Une autre est aussi présente en ce qui concerne l'ampleur de l'effet du traitement sur la survie à long terme. En raison des limites méthodologiques de la comparaison indirecte retenue, l'INESSS ne peut exclure que l'ampleur de l'effet puisse être moindre que celle modélisée, notamment en considérant des traitements subséquents contemporains. Cependant, l'INESSS s'attend à ce que ses conclusions demeurent sensiblement les mêmes.

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

Résultats différentiels de l’analyse pharmacoéconomique comparant Imbruvica<sup>MC</sup> en association avec le vénétoclax au protocole FCR pour le traitement de 1<sup>re</sup> intention de la leucémie lymphoïde chronique symptomatique chez les patients admissibles à la fludarabine, selon une approche probabiliste



ΔAVG : Différence d’années de vie gagnées; ΔCoût : Différence de coût; ΔQALY : Différence d’années de vie gagnées pondérées par la qualité; FCR : Association de fludarabine, de cyclophosphamide et de rituximab; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental.

- a Elle repose sur 500 tirages de valeurs aléatoires à partir de lois de probabilité spécifiques pour chacun des paramètres de l’analyse.
- b D’autres modifications, de moindre importance, ont été apportées au scénario de référence du fabricant, notamment quant aux coûts des suivis cliniques, aux coûts liés à la perte de productivité et aux coûts de gestion des effets indésirables.
- c L’utilisation de la perspective du MSSS diminue le différentiel de coût entre l’association ibrutinib/vénétoclax et son comparateur. Le scénario de référence, selon une approche déterministe, est dominant.
- d Traitement qui génère plus de QALY et qui est moins coûteux que son comparateur.

Il est important de rappeler que bien que le protocole FCR constituait autrefois un standard de soins, il n’est que très rarement utilisé en pratique clinique aujourd’hui. Son utilisation a notamment été remplacée par les iTKB ou l’association vénétoclax/obinutuzumab. Il est ainsi vraisemblable que les résultats de l’analyse de minimisation effectuée constitueraient une meilleure mesure de l’efficacité de l’association ibrutinib/vénétoclax chez les patients admissibles à un traitement à base de fludarabine.

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

## CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX, ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES

L'association ibrutinib/vénétoclax est administrée exclusivement par voie orale, il n'y a donc pas de portion du traitement s'administrant par voie intraveineuse en centre hospitalier, comme c'est le cas de l'association vénétoclax/obinutuzumab, l'autre option à durée fixe pour le traitement de la LLC en 1<sup>re</sup> intention. Il est donc prévu une mobilisation moins importante de ressources pour sa préparation et son administration. Toutefois, l'un des effets indésirables graves associés au vénétoclax est le syndrome de lyse tumorale, causé par la dégradation rapide des cellules cancéreuses. Ce syndrome peut causer de graves lésions aux organes, dont les reins, et même provoquer la mort. Une surveillance assidue de ce syndrome est habituellement faite en établissement, particulièrement au début du traitement au vénétoclax. Certains cliniciens sont d'avis qu'il faut assurer un suivi serré des patients au début de la phase d'augmentation graduelle de la dose de vénétoclax. Ce suivi devrait être coordonné par la clinique externe ou les pharmaciens communautaires et pourrait nécessiter la mobilisation de davantage de ressources. La surveillance du syndrome de lyse tumorale demeure un aspect clinique important à suivre dans tout traitement impliquant le vénétoclax.

Actuellement, le vénétoclax ne peut être obtenu que dans les pharmacies spécialisées ou les pharmacies d'oncologie participant au programme de distribution géré par le fabricant. Cela pourrait entraîner des conséquences sur l'accessibilité au produit. Il est à noter que la trousse de départ est conçue pour faciliter l'augmentation graduelle de dose en début de traitement.

L'AQPP mentionne aussi, dans une communication qu'elle a fait parvenir à l'INESSS, l'importance d'un suivi serré des patients au début de la phase d'augmentation graduelle de la dose de vénétoclax. Elle se dit prête à collaborer avec les fabricants afin de sensibiliser tous les pharmaciens communautaires à cette question. Cette collaboration permettrait d'offrir une formation globale assurant la gestion optimale des effets indésirables et la minimisation des risques liés à l'association ibrutinib/vénétoclax, afin d'assurer une prise en charge appropriée des patients. La distribution d'outils d'optimisation du suivi par les pharmaciens communautaires pourrait aussi être envisagée. Finalement, l'AQPP est d'avis qu'il est important de veiller à ce que la gestion des risques de l'association ibrutinib/vénétoclax ne vienne pas ordonner la mise en place d'un circuit de distribution fermé. Une distribution dans toute la province garantirait une accessibilité équitable pour les patients au Québec.

### Analyse d'impact budgétaire

Un examen sommaire de l'analyse d'impact budgétaire fournie par le fabricant a été effectué. Au cours de celui-ci, des analyses de sensibilités ont été réalisées sur les valeurs et paramètres ayant une incidence sur la population admissible au traitement, le marché et les parts de marché, ainsi que le coût des traitements et les facteurs influençant ce coût. Après cet examen, l'INESSS ne s'attend pas à ce que l'ajout d'une indication à l'ibrutinib et au vénétoclax ait, sur 3 ans, une incidence budgétaire supérieure à 10 M\$ sur la RAMQ. Comme fixé par les modalités de sa mesure temporaire d'allègement des évaluations scientifiques économiques ([Avis aux fabricants, 2023](#)), il n'a pas réalisé d'analyse d'impact budgétaire. Cependant, il convient de rappeler qu'en raison de la durée restreinte de l'association ibrutinib/vénétoclax, des économies sur le budget de la RAMQ pourraient être éventuellement observées si cette option devait remplacer les iTKB en monothérapie.

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

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

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

### Valeur thérapeutique

- Un besoin de traitements bien tolérés, au mode d'administration simple, pouvant ralentir ou retarder davantage la progression de la maladie et contrôler les symptômes, et ce, sans nuire à la qualité de vie, est présent. Un traitement à durée fixe pourrait être avantageux pour certains patients.
- L'étude GLOW démontre que l'association ibrutinib/vénétoclax procure une survie sans progression prolongée ainsi que des taux élevés de réponse complète et de maladie résiduelle minimale indétectable dans la moelle osseuse. Ces données sont corroborées par les résultats de l'étude CAPTIVATE.
- Les résultats des MAIC suggèrent que l'association ibrutinib/vénétoclax a une efficacité supérieure et une innocuité favorable par rapport à celles du protocole FCR. Ils suggèrent également que cette thérapie a une efficacité au moins similaire à celle des principaux traitements administrés en 1<sup>re</sup> intention, soit les iTKB en monothérapie ou l'association vénétoclax/obinutuzumab. Une incertitude importante demeure quant à l'efficacité différentielle de l'association ibrutinib/vénétoclax par rapport à ces traitements en raison des limites des comparaisons indirectes.
- Le profil d'innocuité de l'association ibrutinib/vénétoclax à court terme semble défavorable par rapport à celui des iTKB en monothérapie et de l'association vénétoclax/obinutuzumab. Le congé thérapeutique après 15 cycles de traitement pourrait être bénéfique pour certains patients, selon les cliniciens consultés.

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

- Le coût d'acquisition de l'association ibrutinib/vénétoclax est d'au plus 199 741 \$, étant donné qu'il s'administre sur un maximum de 15 cycles de 28 jours. Bien que ce coût puisse être généralement supérieur à celui de ses principaux comparateurs sur 15 cycles, il devient inférieur à celui de l'ibrutinib et l'acalabrutinib en monothérapie ou en association après environ 24 mois de traitement. Ces derniers traitements n'ont pas de durée fixe et s'administrent jusqu'à la progression de la maladie.
- Pour les patients non admissibles à un traitement à base de fludarabine, sur la base d'une efficacité et d'une innocuité qui semblent globalement comparables, une analyse de minimisation de coûts a été retenue pour évaluer l'efficacité de l'association ibrutinib/vénétoclax. Il en ressort que, sur un horizon temporel de 20 ans et selon une perspective sociétale, l'association ibrutinib/vénétoclax (328 866 \$) constitue une option au coût moindre (-513 306 \$) que celui de l'ensemble de ses comparateurs (842 172 \$). Notons qu'aux précédentes évaluations, l'ibrutinib et l'acalabrutinib en monothérapie ou en association avec l'obinutuzumab n'ont pas été jugés efficaces ou que leur efficacité n'est pas connue ([INESSS 2017](#), [INESSS 2020a](#)). Seule l'association vénétoclax/obinutuzumab avait été jugée efficace ([INESSS 2020b](#)).
- Pour les patients admissibles à un traitement à base de fludarabine, une analyse coût-utilité a plutôt été retenue pour évaluer l'efficacité de l'association ibrutinib/vénétoclax. Comparativement au protocole FCR, l'association ibrutinib/vénétoclax constitue une option de traitement dominante,

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

puisqu'elle génère une quantité supérieure de QALY tout en étant d'un coût moindre que son comparateur. Il est important de rappeler que bien que le protocole FCR constituait autrefois un standard de soins, il n'est que très rarement utilisé en pratique clinique aujourd'hui. Son utilisation a notamment été remplacée par les iTKB ou l'association vénétoclax/obinutuzumab. Il est ainsi vraisemblable que les résultats de l'analyse de minimisation effectuée constitueraient une meilleure mesure de l'efficacité de l'association ibrutinib/vénétoclax.

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

- L'administration entièrement orale de l'association ibrutinib/vénétoclax permet sa distribution en pharmacie communautaire, ce qui génère une mobilisation moins importante de ressources pour sa préparation et son administration. Toutefois, le suivi nécessaire à l'augmentation graduelle de la dose de vénétoclax requiert une collaboration serrée avec la clinique externe et peut entraîner la mobilisation de certaines ressources.
- L'INESSS n'a pas réalisé d'analyse d'impact budgétaire, puisqu'il ne s'attend pas à ce que l'ajout d'une indication à l'ibrutinib et au vénétoclax ait sur 3 ans une incidence excédant 10 M\$ sur le budget de la RAMQ.

#### **Délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi**

Les membres du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès sont unanimement d'avis d'inscrire Imbruvica<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments pour le traitement de 1<sup>re</sup> intention de la leucémie lymphoïde chronique (LLC).

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

#### **Motifs de la position unanime**

- Les membres reconnaissent que l'association ibrutinib/vénétoclax procure des bénéfices cliniques aux patients atteints de LLC, sans égard à leur admissibilité à la fludarabine.
- Les membres sont d'avis que les effets indésirables de l'association ibrutinib/vénétoclax sont importants, mais que la durée fixe de traitement pourrait permettre un congé thérapeutique pour les patients chez qui cette association serait indiquée.
- L'association ibrutinib/vénétoclax pour le traitement de 1<sup>re</sup> intention de la LLC symptomatique représente une option supplémentaire qui pourrait répondre à un besoin de santé pour certains patients.
- Au regard de l'efficacité de l'association ibrutinib/vénétoclax, les membres constatent que son coût moyen est inférieur à celui de ses comparateurs, et ce, pour une efficacité et un profil d'innocuité qui semblent globalement similaires. Ils rappellent toutefois que seule l'association vénétoclax/obinutuzumab avait été jugée efficace à l'occasion d'une précédente évaluation. De fait, l'association ibrutinib/vénétoclax ne serait pas efficace, car son coût demeure plus élevé que celui de l'association vénétoclax/obinutuzumab, seul traitement efficace.
- Bien que son remboursement aurait vraisemblablement une incidence budgétaire inférieure à 10 M\$ sur 3 ans, ils estiment qu'une atténuation du fardeau économique comme condition d'inscription est justifiée en raison de son inefficacité.

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

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement de l'association ibrutinib/vénétoclax pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation était encadrée par une indication de paiement et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

#### PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Al-Sawaf O, Zhang C, Lu T, et coll.** Minimal residual disease dynamics after venetoclax-obinutuzumab treatment: extended off-treatment follow-up from the randomized CLL14 study. *J Clin Oncol.* 2021 Dec 20;39(36):4049-60.
- **Al Sawaf O, Zhang C, Tandon M, et coll.** Venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL14): follow-up results from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet oncology* 2020;21:1188-200.
- **Cheson BD, Byrd JC, Rai KR, et coll.** Novel targeted agents and the need to refine clinical end points in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2012;30:2820-2.
- **Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et coll.** Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014;32:3059-68.
- **Cella D, Eton DT, Lai JS, et coll.** Combining anchor and distribution-based methods to derive minimal clinically important differences on the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) anemia and fatigue scales. *J Pain Symptom Manage.* 2002;24(6):547-61.
- **Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et coll.** ESMO guidelines committee. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021 Jan;32(1):23-33.
- **Herdman M, Gudex C, Lloyd A, et coll.** Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Qual Life Res.* 2011 Dec;20(10):1727-36.
- **Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et coll.** Clarification of IWCLL criteria for a partial response to therapy. *Blood.* 2013; e-letter, publiée le 13 novembre 2013. Disponible à : <http://www.bloodjournal.org/content/111/12/5446/tab-eletters#clarification-of-iwcll-criteria-for-a-partial-response-to-therapy>.
- **Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et coll.** Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* 2008;112(13):5259.
- **Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et coll.** Response assessment in chronic lymphocytic leukemia treated with novel agents causing an increase of peripheral blood lymphocytes. *Blood.* 2012; e-letter, publiée le 4 juin 2012.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Brukinsa<sup>MC</sup>-Leucémie lymphoïde chronique. Québec. Qc :INESSS;2023. Disponible à : [https://www.INESSS.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Aout\\_2023/Avis\\_e\\_t\\_EA\\_transmis\\_le\\_31\\_juillet\\_2023/Brukina\\_2023\\_07.pdf](https://www.INESSS.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Aout_2023/Avis_e_t_EA_transmis_le_31_juillet_2023/Brukina_2023_07.pdf)
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Calquence<sup>MC</sup>-Leucémie lymphoïde chronique. Québec. Qc :INESSS;2020a. Disponible à : [https://www.INESSS.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Octobre\\_2020/Calquence\\_2020\\_09.pdf](https://www.INESSS.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Octobre_2020/Calquence_2020_09.pdf)
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Gazyva<sup>MC</sup>-Leucémie lymphoïde chronique. Québec. Qc :INESSS;2015. Disponible à : [https://www.INESSS.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Juin\\_2015/Gazyva\\_2015\\_06\\_CAV.pdf](https://www.INESSS.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juin_2015/Gazyva_2015_06_CAV.pdf)
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Imbruvica<sup>MC</sup>-Leucémie lymphoïde chronique. Québec. Qc :INESSS;2017. Disponible à : [https://www.INESSS.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Fevrier\\_2017/Imbruvica\\_LL\\_C\\_2017\\_02.pdf](https://www.INESSS.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Fevrier_2017/Imbruvica_LL_C_2017_02.pdf)

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

- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Venclexta<sup>MC</sup>-Leucémie lymphoïde chronique. Québec. Qc :INESSS;2020b. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Novembre\\_2020/Venclexta\\_2020\\_10.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Novembre_2020/Venclexta_2020_10.pdf)
- **Kater AP, Owen C, Moreno C, et coll.** Fixed-duration ibrutinib-venetoclax in patients with chronic lymphocytic leukemia and comorbidities. *NEJM Evidence* 2022;1(7):1-13.
- **Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ).** Rapport annuel de gestion 2021-2022. Consulté en août 2023. Disponible à : [https://www.ramq.gouv.qc.ca/sites/default/files/documents/non\\_indexes/rapport-annuel-2021-2022\\_1.pdf](https://www.ramq.gouv.qc.ca/sites/default/files/documents/non_indexes/rapport-annuel-2021-2022_1.pdf)
- **Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE, et coll.** Ibrutinib–rituximab or chemoimmunotherapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2019;381(5):432-43.
- **Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, et coll.** Efficacy and safety in a 4-year follow-up of the ELEVATE-TN study comparing acalabrutinib with or without obinutuzumab versus obinutuzumab plus chlorambucil in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia.* 2022 Apr;36(4):1171-5.
- **Signorovitch JE, Sikirica V, Erder MH, t coll.** Matching-adjusted indirect comparisons: a new tool for timely comparative effectiveness research. *Value Health.* 2012;15(6):940-7.
- **Société canadienne du cancer.** Leucémie lymphoïde chronique. Consulté en août 2023. Disponible à : <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/chronic-lymphocytic-leukemia-cll>
- **Tam CS, Allan JN, Siddiqi T, et all.** Fixed-duration ibrutinib plus venetoclax for first-line treatment of CLL: primary analysis of the CAPTIVATE FD cohort. *Blood.* 2022 Jun 2;139(22):3278-89.
- **Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, et coll.** Ibrutinib regimens versus chemoimmunotherapy in older patients with untreated CLL. *N Engl J Med.* 2018 Dec 27;379(26):2517-28.

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

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

**INFLECTRA<sup>MC</sup>**

***Colite ulcéreuse chez l'enfant***

**Avis transmis au ministre en novembre 2023**

**Marque de commerce :** Inflectra

**Dénomination commune :** Infliximab

**Fabricant :** Pfizer

**Forme :** Poudre pour perfusion intraveineuse

**Teneur :** 100 mg

### **Inscription – Avec conditions**

---

#### **RECOMMANDATION**

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'ajouter une indication reconnue à Inflectra<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments pour le traitement de la colite ulcéreuse chez l'enfant, si les conditions suivantes sont respectées.

#### **Conditions**

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

#### **Indication reconnue pour le paiement**

◆ pour le traitement des enfants atteints de colite ulcéreuse modérée à grave :

- en présence d'un score Mayo total de 6 à 12 points;  
et
- en présence d'un sous-score endoscopique (du score Mayo) d'au moins 2 points.

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

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

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

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

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

## Évaluation

### DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Inflectra<sup>MC</sup> est un médicament biosimilaire de l'infliximab, dont le produit de référence est Remicade<sup>MC</sup>. L'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique IgG1k qui se lie de façon spécifique au facteur de nécrose tumorale alpha (TNF $\alpha$ ), cytokine impliquée dans le développement de la progression de maladies inflammatoires, infectieuses et auto-immunes. Il s'administre par voie intraveineuse. Inflectra<sup>MC</sup>, tout comme son produit de référence Remicade<sup>MC</sup>, est notamment indiqué pour la réduction des signes et des symptômes, l'induction et le maintien de la rémission clinique et l'induction de la cicatrisation de la muqueuse, chez les enfants atteints de colite ulcéreuse modérément à fortement évolutive qui ont présenté une réponse insuffisante à un traitement standard (c'est-à-dire aminosalicylés et/ou corticostéroïdes et/ou immunosuppresseurs).

### CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la 1<sup>re</sup> évaluation d'Inflectra<sup>MC</sup> par l'INESSS pour cette indication, évaluation faisant suite à une demande de l'INESSS aux fabricants des médicaments biosimilaires de l'infliximab présentement commercialisés. Cette demande découle des préoccupations de cliniciens exprimées lors de l'évaluation par l'INESSS en janvier 2023 ([INESSS 2023](#)), d'Amgevita<sup>MC</sup>, médicament biosimilaire de l'adalimumab, pour le traitement de la colite ulcéreuse modérée à grave chez l'enfant. À cette évaluation, les cliniciens consultés craignaient que l'accès à l'infliximab se complexifie après l'inscription de l'adalimumab. Ils s'inquiétaient notamment que l'accès à l'infliximab, accessible seulement par la mesure du patient d'exception, soit réservé aux patients présentant l'échec de l'adalimumab advenant l'inscription de ce dernier.

### VALEUR THÉRAPEUTIQUE

#### Contexte de la maladie

L'incidence et la prévalence des maladies inflammatoires de l'intestin (MII) au Canada sont parmi les plus élevées du monde. Leur prévalence a été estimée à 0,7 % en 2018 dans la population canadienne (Coward 2018). Au Québec, l'incidence de la colite ulcéreuse était d'environ 10,7 par 100 000 personnes entre 2001 et 2008 (Kaplan 2019). La colite ulcéreuse est de plus en plus fréquente chez les enfants au Canada et souvent diagnostiquée chez les enfants de moins de 10 ans (Benchimol 2017). En 2008, environ 67 enfants étaient atteints de colite ulcéreuse au Québec et la prévalence estimative était de 6,22 cas par 100 000 enfants (Benchimol 2017, Kaplan 2017).

La colite ulcéreuse est une maladie inflammatoire chronique auto-immune qui peut affecter le côlon et le rectum. Elle évolue par poussées entrecoupées de périodes de rémission plus ou moins longues. Selon la gravité des symptômes, la colite ulcéreuse peut être légère, modérée ou grave. Chez l'enfant, la colite ulcéreuse se présente souvent de façon plus agressive et avec une atteinte intestinale plus diffuse (Turner 2018). Elle se traduit par des diarrhées, des rectorragies, la présence de mucus dans les selles et des douleurs abdominales intenses. De plus, une perte de poids et un retard de croissance peuvent être présents de même que des manifestations extra-intestinales (Andrew 2012).

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

Le traitement de la colite ulcéreuse a pour objectif de réduire l'inflammation, d'induire et de maintenir une rémission clinique, de guérir la muqueuse et d'améliorer la qualité de vie. Les enfants atteints de colite ulcéreuse active d'intensité modérée à grave peuvent être traités à l'aide de traitements conventionnels (préparations d'acide 5-aminosalicylique [5-ASA], corticostéroïdes et/ou immunosuppresseurs oraux) ou d'agents biologiques. Il est à noter qu'actuellement, le seul agent biologique inscrit sur les listes des médicaments est l'adalimumab, mais des patients reçoivent présentement de l'infliximab par le biais de la mesure du patient d'exception.

### **Analyse des données**

Parmi les publications analysées, l'étude d'Hyams 2012 est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Cette étude a été effectuée avec le produit biologique de référence (Remicade<sup>MC</sup>). En accord avec le processus d'évaluation des médicaments biosimilaires de l'INESSS, l'avis de conformité émis par Santé Canada confirme qu'Inflectra<sup>MC</sup> est similaire sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les 2 produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité. Par conséquent, les résultats obtenus peuvent être extrapolés au médicament biosimilaire. Mentionnons que, à la suite d'une recherche non systématique de la littérature, aucune donnée comparative d'intérêt entre l'infliximab et l'adalimumab pour le traitement de la colite ulcéreuse modérée à grave chez l'enfant n'a été retracée.

#### Étude d'Hyams 2012

Il s'agit d'un essai de phase III, à répartition aléatoire et à devis ouvert. Il a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'infliximab comme thérapie d'induction et de maintien chez 60 enfants atteints de colite ulcéreuse modérée à grave. Pour être inclus, les enfants devaient être âgés de 6 à 17 ans, avoir un score Mayo total de 6 à 12 points ainsi qu'un sous-score endoscopique d'au moins 2 points. De plus, ils devaient avoir notamment une réponse inadéquate ou des effets indésirables à au moins 1 des traitements suivants : des corticostéroïdes (oraux ou intraveineux), des immunomodulateurs (azathioprine, 6-mercaptopurine) ou des aminosalicylates.

Les patients ont reçu de l'infliximab à la dose de 5 mg/kg aux semaines 0, 2 et 6 comme traitement d'induction. À la semaine 8, ceux qui avaient atteint une réponse clinique ont été répartis de façon aléatoire pour la période de maintien afin de recevoir 5 mg/kg d'infliximab toutes les 8 ou 12 semaines jusqu'à la semaine 54. La répartition a été effectuée avec stratification selon l'usage ou non de corticostéroïdes à l'inclusion. Durant la période de maintien, la dose d'infliximab pouvait être augmentée en cas de perte de réponse; les patients qui recevaient 5 mg/kg d'infliximab toutes les 8 semaines et qui perdaient leur réponse augmentaient la dose à 10 mg/kg toutes les 8 semaines. La perte de réponse durant la période de maintien est définie par une augmentation du score Mayo partiel de 3 points ou par une augmentation du score Mayo partiel d'au moins 2 points à 2 visites consécutives espacées d'au moins 7 jours, par rapport à la valeur de la semaine 8.

Le paramètre d'évaluation principal était la réponse clinique à la semaine 8. Elle est définie par une diminution du score Mayo total d'au moins 30 % et d'au moins 3 points, en combinaison avec un sous-score de rectorragie de 0 ou 1, ou bien une diminution d'au moins 1 point de ce sous-score. L'étude est considérée comme positive si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % du résultat du paramètre principal est de plus de 40 %. Les principaux résultats sont présentés dans les tableaux suivants.

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

Il est à noter que les résultats du groupe recevant l'infliximab toutes les 12 semaines ne sont pas présentés, puisque cette posologie n'est pas approuvée par Santé Canada.

#### Principaux résultats d'efficacité pour la période d'induction de l'étude de Hyams 2012

| Paramètre d'évaluation <sup>a</sup><br>(à la semaine 8) | Infliximab 5 mg/kg toutes les 8 semaines<br>(IC95 %)<br>(n = 60) |
|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| Réponse clinique <sup>b</sup>                           | 73,3 %<br>(62,1 à 84,5)                                          |
| Rémission clinique <sup>c</sup>                         | 40 %                                                             |
| Guérison de la muqueuse <sup>d</sup>                    | 68,3 %                                                           |
| Rémission clinique selon le score PUCAI <sup>e</sup>    | 33,3 %<br>(n = 51)                                               |

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %.

a Résultats exprimés en pourcentage de patients.

b La réponse clinique est définie par une diminution du score Mayo total d'au moins 30 % et d'au moins 3 points, en combinaison avec un sous-score de rectorragie de 0 ou 1, ou bien une diminution d'au moins 1 point de ce sous-score.

c La rémission clinique est définie par un score Mayo total de 2 points ou moins combiné à aucun sous-score de plus de 1 point.

d La guérison de la muqueuse est définie par un sous-score endoscopique du score Mayo total de 0 ou 1 point.

e La rémission clinique selon le *Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index* (PUCAI) est définie par un score de moins de 10 points.

#### Principaux résultats d'efficacité pour la période de maintien de l'étude de Hyams 2012

| Paramètre d'évaluation <sup>a</sup><br>(à la semaine 54)         | Infliximab 5 mg/kg<br>toutes les 8 semaines<br>(n = 22) |
|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| Rémission clinique selon le score PUCAI <sup>b</sup>             | 38,1 %<br>(n = 21)                                      |
| Rémission sans corticostéroïde selon le score PUCAI <sup>c</sup> | 38,5 %<br>(n = 13)                                      |

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; nd : Non disponible.

a Résultats exprimés en pourcentage de patients

b La rémission clinique selon le *Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index* (PUCAI) est définie par un score de moins de 10 points.

c La rémission clinique sans corticostéroïde est définie par l'atteinte d'une rémission clinique, selon le score PUCAI, sans prise de corticostéroïde chez les patients qui en recevaient à l'inclusion.

Par ailleurs, 9 des 22 patients (40,9 %) répartis dans le groupe recevant l'infliximab toutes les 8 semaines ont eu une intensification de leur dose au cours de la période de maintien.

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

- Cette étude est de qualité méthodologique acceptable dans le contexte d'une étude en pédiatrie.
- L'absence de double insu pourrait influencer les résultats; cependant, le devis ouvert est jugé convenable dans le contexte de cette étude portant sur une population pédiatrique.
- Les patients sont globalement bien répartis entre les groupes dans la période de maintien.
- La durée de l'étude est suffisante pour évaluer l'efficacité de l'infliximab. Elle est par ailleurs comparable à celle d'autres études déjà appréciées pour l'évaluation de cette condition chez l'adulte.

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

- La répartition aléatoire a été stratifiée selon l'usage ou non de corticostéroïdes au début de l'étude, ce qui est approprié.
- Les paramètres d'évaluation principal et secondaires sont pertinents. L'utilisation de l'échelle *Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index* (PUCAI) pour définir certains paramètres est adéquate, puisqu'il s'agit d'une échelle validée et utilisée en pratique clinique. Cette échelle ne nécessite pas d'endoscopie, contrairement au score Mayo total, ce qui est un avantage chez une population pédiatrique.

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

- L'absence d'un groupe comparateur est acceptable dans le contexte de cette étude portant sur une population pédiatrique pour laquelle aucune autre thérapie, à cette intention de traitement, n'aurait été un bon comparateur au moment de la réalisation de cette étude.
- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. À l'inclusion, l'âge médian était de 14,5 ans, 77 % avaient une colite étendue et le score Mayo total médian était de 8,0 points. De plus, près de 62 % des patients recevaient des corticostéroïdes oraux ou intraveineux et environ 53 % recevaient des immunomodulateurs.
- L'étude a été réalisée il y a plusieurs années et les posologies étudiées ne reflètent pas la pratique clinique actuelle, dans laquelle des doses plus élevées sont souvent utilisées.
- La population étudiée est globalement représentative de celle traitée au Québec. Cependant, les traitements concomitants utilisés par les patients ne sont pas représentatifs de la pratique actuelle, dans laquelle l'usage des corticostéroïdes et des immunosuppresseurs est plus limité, notamment en raison de leur profil d'innocuité.
- 50 % des patients, soit 30 enfants, ont abandonné le traitement par l'infliximab, dont la moitié avant la fin de la période d'induction. Bien que ce taux soit élevé, il n'est pas représentatif des taux observés en pratique clinique, selon les experts consultés. Selon eux, les plus faibles doses administrées durant l'étude comparativement à la pratique clinique ont pu contribuer à ce taux élevé d'abandons.

À la semaine 8, la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % est de 62,1 % pour l'atteinte d'une réponse clinique, ce qui dépasse le seuil de positivité de 40 % prédéterminée. De plus, les résultats suggèrent que l'infliximab serait efficace pour l'atteinte d'une rémission clinique selon le score Mayo et selon le score PUCAI, ainsi que d'une guérison de la muqueuse. À 54 semaines, l'infliximab semble efficace pour maintenir une rémission clinique et une rémission clinique sans corticostéroïde selon le score PUCAI.

Pour ce qui est de l'innocuité, les effets indésirables ont conduit à l'abandon du traitement chez 22 % des patients. Environ 23 % des patients ont présenté un effet indésirable grave. Aucun cas de décès, de tumeur maligne, d'événement neurologique sérieux, d'infection opportuniste ou de réaction d'hypersensibilité retardée n'a été signalé. Par ailleurs, 7,7 % des patients, soit 4 enfants, ont présenté des anticorps dirigés contre l'infliximab. Aucun nouveau signal d'innocuité concernant l'infliximab n'a été observé durant l'étude. L'infliximab est considéré somme toute comme bien toléré.

### **Perspective du patient**

Au cours de cette évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de patient ou d'association.

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

### **Perspective du clinicien**

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

Les cliniciens mentionnent que la colite ulcéreuse se présente plus souvent de façon agressive chez les enfants comparativement aux adultes. Il est donc nécessaire de traiter rapidement et de façon optimale la maladie. Les lignes directrices européennes (Turner 2018) recommandent l'infliximab en 1<sup>re</sup> intention de traitement chez les enfants ayant une atteinte d'intensité grave. Les cliniciens rapportent qu'en pratique clinique actuellement, l'infliximab est la thérapie privilégiée pour la majorité des enfants présentant une atteinte grave. Ils précisent qu'il est utilisé depuis plus de 20 ans pour traiter la colite ulcéreuse en pédiatrie et ils témoignent de son efficacité et de son profil d'innocuité favorable. Selon eux, il semble plus efficace que l'adalimumab, particulièrement chez les enfants hospitalisés présentant une atteinte grave, bien qu'il n'y ait pas de données comparatives pour le démontrer. Cela pourrait s'expliquer par les intensifications posologiques qui sont plus faciles à faire avec l'infliximab. Les enfants les plus malades, présentant notamment des diarrhées importantes et beaucoup de sang dans les selles, perdent plus de médicament et ont donc besoin de doses plus élevées, selon les cliniciens.

Pour ce qui est des immunosuppresseurs tels que l'azathioprine, ils ne sont pas utilisés actuellement en pratique clinique en 1<sup>re</sup> intention de traitement en raison de leurs profils d'innocuité défavorables et de leur manque d'efficacité. Quant aux corticostéroïdes, ils sont le plus souvent administrés en combinaison avec un anti-TNF $\alpha$  et cessés rapidement afin de limiter les effets indésirables, notamment sur la croissance.

Finalement, les cliniciens affirment que peu d'options de traitement sont présentement offertes pour le traitement de la colite ulcéreuse en pédiatrie. L'adalimumab est actuellement le seul médicament inscrit sur les listes et l'accès à l'infliximab doit se faire par la mesure du patient d'exception. Il existe donc un besoin important d'accès à des thérapies pour le traitement de cette maladie chez les enfants.

### **Besoin de santé**

Les options médicamenteuses pour le traitement de la colite ulcéreuse modérée à grave chez l'enfant sont limitées. Actuellement, l'adalimumab est le seul agent biologique inscrit sur les listes des médicaments pour le traitement de cette condition en pédiatrie. Il existe donc un besoin de traitements efficaces et bien tolérés. L'infliximab comblerait en partie cet important besoin de santé.

**En conclusion**, compte tenu de ce qui précède, l'INESSS est d'avis que la valeur thérapeutique d'Inflectra<sup>MC</sup> est reconnue pour le traitement de la colite ulcéreuse modérée à grave chez l'enfant.

### **JUSTESSE DU PRIX**

Les coûts d'acquisition d'Inflectra<sup>MC</sup> et de son principal comparateur se trouvent dans le tableau suivant.

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

### Coût d'acquisition d'Inflixtra<sup>MC</sup> et de son principal comparateur

| Médicament                                                          | Posologie considérée <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Prix unitaire <sup>b</sup>                                                                     | Coût d'acquisition du traitement par année <sup>c</sup>                                                                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infliximab,<br>Pd. Perf. I.V.<br>Inflixtra <sup>MC</sup>            | Induction :<br>5 mg/kg à la semaine 0, 2 et 6<br><br>Traitement de maintien :<br>5 mg/kg toutes les 8 semaines                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 525 \$/fiolle de<br>100 mg                                                                     | <u>Enfant &lt; 40 kg<sup>d</sup> :</u><br>Année 1 : 4 200 à 8 190 \$<br>Année ≥ 2 : 3 413 à 6 654 \$<br><br><u>Enfant ≥ 40 kg<sup>e</sup> :</u><br>Année 1 : 8 400 à 13 650 \$<br>Année ≥ 2 : 6 825 à 11 091 \$ |
| <b>COMPARATEUR</b>                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                 |
| Adalimumab<br>Sol. Inj. S.C.<br>Versions biosimilaires <sup>f</sup> | <u>Enfant &lt; 40 kg :</u><br>Induction :<br>80 mg à la semaine 0, puis<br>40 mg à la semaine 2<br><br>Traitement de maintien à partir<br>de la semaine 4 :<br>40 mg toutes les 2 semaines ou<br>20 mg par semaine<br><br><u>Enfant ≥ 40 kg :</u><br>Induction :<br>160 mg à la semaine 0, puis<br>80 mg à la semaine 2<br><br>Traitement de maintien à partir<br>de la semaine 4 :<br>80 mg toutes les 2 semaines ou<br>40 mg toutes les semaines | 235,64 \$/seringue<br>de 20 mg/0,4 ml<br><br>471,27 \$/seringue<br>ou stylo de<br>40 mg/0,8 ml | <u>Enfant &lt; 40 kg :</u><br>Année 1 : 12 724 \$<br>Année ≥ 2 : 12 253 \$<br><br><u>Enfant ≥ 40 kg :</u><br>Année 1 : 25 448 \$<br>Année ≥ 2 : 24 506 \$                                                       |

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

- a La posologie considérée est celle recommandée dans les monographies de produit. Toutefois, il est possible qu'en pratique clinique, les posologies de l'infliximab et de l'adalimumab soient intensifiées chez certains patients au-delà de celles mentionnées dans le tableau ci-dessus. Les posologies de l'infliximab peuvent ainsi atteindre 5 ou 10 mg/kg toutes les 4, 6 ou 8 semaines; celles de l'adalimumab peuvent atteindre 40 mg par semaine pour les enfants de moins de 40 kg, et 80 mg toutes les semaines pour les enfants de 40 kg ou plus.
- b Ces prix proviennent du prix de vente garanti soumis par le fabricant ou de ceux de la *Liste des médicaments* (novembre 2023).
- c Ce calcul tient compte d'une utilisation parfaite des médicaments et exclut les pertes, le cas échéant. Il exclut également le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste. À noter que selon le poids réel de l'enfant et la posologie utilisée, le coût d'acquisition du traitement pourrait parfois être inférieur ou supérieur par rapport aux intervalles estimés.
- d Ce calcul se base un poids minimal de 20 kg, correspondant au 50<sup>e</sup> percentile du poids de référence d'une fille de 6 ans, jusqu'à un poids maximal de 39 kg.
- e Ce calcul se base sur un poids minimal de 40 kg jusqu'à un poids maximal de 65 kg correspondant au 50<sup>e</sup> percentile du poids de référence d'un garçon de 17 ans.
- f Les versions biosimilaires d'adalimumab inscrites sur la *Liste des médicaments* (novembre 2023) pour cette indication sont : Abrilada<sup>MC</sup>, Amgevita<sup>MC</sup> et Hulio<sup>MC</sup>.

À titre informatif, depuis l'entrée en vigueur, le 13 avril 2022, de la mesure de transition obligatoire vers les médicaments biosimilaires ([RAMQ 2021](#), [RAMQ 2022](#)), et puisque la population a moins de 18 ans, les

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

produits de référence de l'adalimumab (Humira<sup>MC</sup>) et de l'infliximab (Remicade<sup>MC</sup>) sont remboursés seulement pour les patients actuellement traités par ces médicaments. Tous les patients nouvellement diagnostiqués doivent, pour leur part, commencer leur traitement par une version biosimilaire de ceux-ci.

Notons qu'au moment de la présente évaluation, 2 autres médicaments biosimilaires de l'infliximab (Inflectra<sup>MC</sup> et Renflexis<sup>MC</sup>) sont également en cours d'évaluation pour le traitement de la colite ulcéreuse chez la population pédiatrique. Le prix unitaire par fiole de 100 mg d'Avsola<sup>MC</sup> et de Renflexis<sup>MC</sup> est de 493 \$, et leur coût d'acquisition annuel est inférieur à celui d'Inflectra<sup>MC</sup>. Pour les patients de moins de 40 kg, le différentiel peut varier de -256 à -499 \$ la 1<sup>re</sup> année et de -208 à -405 \$ les années subséquentes. Pour les patients de plus de 40 kg, le différentiel peut varier de -512 à -832 \$ la 1<sup>re</sup> année et de -416 à -676 \$ les années subséquentes.

#### **RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ**

Une analyse de minimisation des coûts comparant Inflectra<sup>MC</sup> aux versions biosimilaires d'adalimumab a été soumise par le fabricant pour le traitement de la colite ulcéreuse chez les enfants de 6 à 17 ans. Cette analyse repose sur l'hypothèse selon laquelle Inflectra<sup>MC</sup> et l'adalimumab possèdent une efficacité et une innocuité similaires pour le traitement de la colite ulcéreuse chez l'enfant. Toutefois, en l'absence de données cliniques valides comparant l'efficacité et l'innocuité relatives de ces 2 traitements dans cette population, l'analyse de minimisation des coûts du fabricant ne peut être retenue et l'INESSS ne peut pas se prononcer sur l'efficience d'Inflectra<sup>MC</sup> pour cette indication.

Toutefois, il lui est possible de mettre en évidence certains coûts de traitement liés à Inflectra<sup>MC</sup> et à son comparateur. Dans ce contexte, les coûts d'Inflectra<sup>MC</sup> et des versions biosimilaires de l'adalimumab sont présentés à titre informatif. Les principaux paramètres considérés dans le calcul des coûts sont les suivants :

- Coût d'acquisition des médicaments : Il a été calculé selon la posologie indiquée dans la monographie de produit et l'usage clinique courant. La posologie de l'usage clinique courant considère l'administration de doses intensifiées, principalement due à la nature chronique de la maladie ainsi qu'au faible nombre d'options thérapeutiques actuellement offertes. Des intervalles de poids allant de 20 à 39 kg et de 40 à 65 kg ont été utilisés pour estimer le coût d'Inflectra<sup>MC</sup>. Ils incluent le coût des services professionnels du pharmacien ainsi que de la marge bénéficiaire du grossiste.
- Horizon temporel : Bien que les patients puissent être traités à long terme pour cette condition, un horizon temporel plus court a été retenu (3 ans), puisqu'au-delà de cette période, le différentiel de coût demeure sensiblement le même.
- Coûts indirects : Les coûts de perte de productivité ont été considérés pour Inflectra<sup>MC</sup>, puisqu'il s'administre par voie intraveineuse. Il est estimé que les parents ou proches aidants peuvent perdre jusqu'à 6 heures de travail par administration afin d'accompagner les enfants à leurs perfusions. Ce temps comprend notamment la durée de perfusion, la période d'observation requise par la suite ainsi que le temps de déplacement.

Pour les enfants de moins de 40 kg, il en ressort que sur 3 ans, selon la posologie des monographies de produit, le coût de traitement par Inflectra<sup>MC</sup> varie de 15 856 à 27 011 \$. Il est inférieur à celui des biosimilaires de l'adalimumab, dont le coût est de 39 563 \$. Pour les enfants de 40 kg et plus, le coût de

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

traitement sur 3 ans par Inflectra<sup>MC</sup> varie plutôt de 27 598 à 42 275 \$. Il est également inférieur à celui des biosimilaires de l'adalimumab, dont le coût est de 78 827 \$.

Cependant, notons qu'en pratique clinique, des intensifications de la posologie peuvent être effectuées chez certains patients. En effet, d'après les données provenant d'un centre hospitalier universitaire spécialisé en pédiatrie, environ ■ % des patients pédiatriques traités se voient administrer un dosage intensifié supérieur ou égal à ■ mg/kg d'infliximab. En ajout, la dose moyenne d'infliximab répertoriée chez cette population, pour cette indication, est d'environ ■ mg/kg. Par conséquent, l'INESSS tient à illustrer les coûts de traitement intensifiés des 2 traitements comparés. Les schémas posologiques considérés pour le calcul des coûts correspondent aux posologies intensifiées maximales rapportées dans le tableau de justesse du prix. Pour les enfants de moins de 40 kg, le coût d'Inflectra<sup>MC</sup> sur 3 ans pourrait ainsi varier de 25 921 à 91 780 \$, et celui des biosimilaires de l'adalimumab serait de l'ordre de 77 737 \$. Pour les enfants de plus de 40 kg, le coût d'Inflectra<sup>MC</sup> sur 3 ans pourrait varier de 47 726 à 147 748 \$, et celui des biosimilaires de l'adalimumab pourrait augmenter jusqu'à 155 077 \$.

Notons également que les versions biosimilaires d'adalimumab ont fait l'objet d'ententes d'inscription confidentielles pour des produits innovateurs ou génériques ([RAMQ 2022](#)).

#### **CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES**

##### **Analyse d'impact budgétaire**

Un examen sommaire de l'analyse d'impact budgétaire fournie par le fabricant a été effectué. Au cours de celui-ci, des analyses de sensibilités ont été réalisées sur les valeurs et paramètres ayant une incidence sur la population admissible au traitement, le marché et les parts de marché, ainsi que le coût des traitements et les facteurs influençant ce coût. Après cet examen, l'INESSS ne s'attend pas à ce que l'ajout d'une indication reconnue à Inflectra<sup>MC</sup> ait sur 3 ans une incidence supérieure à 10 M\$ sur le budget de la RAMQ. Comme fixé par les modalités de sa mesure temporaire d'allègement des évaluations scientifiques économiques ([Avis aux fabricants, 2023](#)), il n'a pas réalisé d'analyse d'impact budgétaire.

Toutefois, l'INESSS tient à souligner qu'en pratique clinique, l'infliximab est la thérapie privilégiée pour la majorité des enfants présentant une atteinte grave. D'après les données de facturations de la RAMQ, il est estimé qu'environ 11 enfants atteints de colite ulcéreuse ont actuellement accès à l'infliximab par le biais de la mesure du patient d'exception. Il est également à noter que l'utilisation de l'adalimumab en pratique clinique est faible.

#### **CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI**

Il est recommandé au ministre d'ajouter une indication reconnue à l'infliximab sur les listes des médicaments pour le traitement de la colite ulcéreuse d'intensité modérée à grave chez l'enfant. Cet avis repose sur les éléments suivants :

- L'infliximab semble efficace pour induire et maintenir une rémission clinique chez des enfants atteints de colite ulcéreuse d'intensité modérée à grave.
- L'infliximab est généralement bien toléré.
- Les lignes directrices européennes recommandent l'infliximab en 1<sup>re</sup> intention de traitement chez les enfants atteints de colite ulcéreuse d'intensité grave.

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

- Les cliniciens consultés utilisent depuis de nombreuses années en pratique clinique l’infliximab pour traiter la colite ulcéreuse modérée à grave chez les enfants et ils témoignent de son efficacité et de son innocuité chez cette population.
- L’adalimumab est le seul agent biologique qui figure actuellement sur les listes pour le traitement de la colite ulcéreuse en pédiatrie. L’inscription de l’infliximab comblerait un besoin de santé.
- Le prix de vente garanti d’une fiole de 100 mg d’Inflectra<sup>MC</sup> est de 525 \$. Son coût d’acquisition annuel est globalement inférieur à celui des versions biosimilaires d’adalimumab, mais supérieur à celui des 2 autres biosimilaires d’infliximab en cours d’évaluation à l’INESSS pour cette indication (Avsola<sup>MC</sup> et Renflexis<sup>MC</sup>).
- En l’absence de données valides comparant l’efficacité et l’innocuité relative entre ces 2 traitements, l’efficacité de l’infliximab ne peut être évaluée pour cette indication.
- À défaut de données cliniques comparatives, les coûts de traitement sur 3 ans d’Inflectra<sup>MC</sup> et des biosimilaires d’adalimumab sont présentés. Il en ressort que, sur 3 ans, le coût de traitement par Inflectra<sup>MC</sup> est inférieur à celui de l’adalimumab selon la posologie des monographies de produit (< 40 kg : différentiel de -12 552 \$ à -23 707 \$; ≥ 40 kg : différentiel de -36 552 \$ à -51 229 \$).
- Advenant que les doses de l’infliximab (Inflectra<sup>MC</sup>) soient intensifiées en pratique clinique au-delà de la posologie recommandée dans la monographie de produit, des coûts plus élevés pour Inflectra<sup>MC</sup> seraient à prévoir, mais ils resteraient globalement inférieurs aux coûts intensifiés des biosimilaires de l’adalimumab (< 40 kg : différentiel de +14 043 \$ à -51 816 \$; ≥ 40 kg : différentiel de -7 329 \$ à -107 351 \$).
- L’INESSS n’a pas réalisé d’analyse d’impact budgétaire, puisqu’il ne s’attend pas à ce que l’ajout d’une indication reconnue à l’Inflectra<sup>MC</sup> ait sur 3 ans une incidence excédant 10 M\$ sur le budget de la RAMQ.

#### PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Benchimol EI, Kaplan GG, Otley AR, et coll.** Rural and urban residence during early life is associated with risk of inflammatory bowel disease: a population-based inception and birth cohort study. *Am J Gastroenterol* 2017;112(9):1412-22.
- **Coward S, Clement F, et coll.** A29 The rising prevalence of inflammatory bowel disease in Canada: Analysing the past to predict the future. *J Can Assoc Gastroenterol*. 2018;1(Suppl 2):47–8.
- **Day AS, Ledder O, Leach ST, et coll.** Crohn’s and colitis in children and adolescents. *World J Gastroenterol* 2012;18(41):5862-9.
- **Hyams J, Damaraju L, Blank M, et coll.** Induction and maintenance therapy with infliximab for children with moderate to severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10(4):391-9.e1.
- **Kaplan GG, Bernstein CN, et coll.** The Impact of inflammatory bowel disease in Canada 2018: Epidemiology. *J Can Assoc Gastroenterol*. 2019;2(Suppl 1):S6-S16.
- **Kaplan GG, Ng SC.** Understanding and preventing the global increase of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2017;152(2):313-321.e2.
- **Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, et coll.** Management of paediatric ulcerative colitis, part 1: ambulatory care-an evidence-based guideline from european crohn's and colitis organization and european society of paediatric gastroenterology, hepatology and nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;67(2):257-291.

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

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

**JAMTEKI<sup>MC</sup>**

***Psoriasis en plaques et arthrite psoriasique***

**Avis transmis au ministre en novembre 2023**

**Marque de commerce :** Jamteki

**Dénomination commune :** Ustekinumab

**Fabricant :** Jamp

**Forme :** Solution injectable sous-cutanée (seringue)

**Teneurs :** 45 mg/0,5 ml et 90 mg/1 ml

### **Inscription – Avec conditions**

---

#### **RECOMMANDATION**

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Jamteki<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments pour le traitement du psoriasis en plaques et de l'arthrite psoriasique, si les conditions suivantes sont respectées.

#### **Conditions**

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

#### **Indications reconnues**

Il s'agit des mêmes libellés que ceux qui figurent sur les listes concernant l'ustekinumab pour les indications visées.

## **Évaluation**

#### **DESCRIPTION DU MÉDICAMENT ET VALEUR THÉRAPEUTIQUE**

Jamteki<sup>MC</sup> est un médicament biosimilaire de l'ustekinumab, dont le produit de référence est Stelara<sup>MC</sup>. L'ustekinumab est un anticorps monoclonal humain inhibant la bioactivité des interleukines IL-12 et IL-23. Jamteki<sup>MC</sup> est notamment approuvé par Santé Canada pour le traitement du psoriasis en plaques de même que de l'arthrite psoriasique. L'avis de conformité de Santé Canada vient confirmer que Jamteki<sup>MC</sup> et Stelara<sup>MC</sup> sont similaires sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les 2 produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité.

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

**Tableau récapitulatif des formulations d'ustekinumab**

|                                | Produit de référence                             | Médicament biosimilaire |
|--------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------|
| Marque de commerce             | Stelara <sup>MC</sup>                            | Jamteki <sup>MC</sup>   |
| Fabricant                      | Janss. Inc.                                      | Jamp                    |
| Statut d'inscription           | Inscrit                                          | En évaluation           |
| Forme pharmaceutique et teneur | Seringue préremplie                              | Seringue préremplie     |
| 45 mg/0,5 ml                   | ✓                                                | ✓                       |
| 90 mg/1 ml                     | ✓                                                | ✓                       |
| Particularités                 | Présence d'un dérivé de latex (protège-aiguille) | Absence de latex        |
| Indications de paiement        | APso, CU <sup>a</sup> , MC <sup>a</sup> , PSO    | APso, PSO               |

APso : Arthrite psoriasique; CU : Colite ulcéreuse; MC : Maladie de Crohn; PSO : Psoriasis en plaques.

a Indication pour laquelle le ministre a sursis à la recommandation d'inscription.

Par ailleurs, il est à noter que Stelara<sup>MC</sup> contient un dérivé de latex (caoutchouc naturel) au niveau du protège-aiguille de la seringue préremplie, contrairement au produit Jamteki<sup>MC</sup>, qui ne contient pas de latex.

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

**JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ, CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX, ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES**

**Coût d'acquisition de Jamteki<sup>MC</sup> et de son principal comparateur (INESSS)**

| Marque de commerce<br>forme, fabricant               | Présentation/Teneur/Format                         | Prix unitaire (\$) <sup>a</sup> | Différence de prix<br>entre Jamteki <sup>MC</sup> et<br>son comparateur<br>(%) |
|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| Jamteki <sup>MC</sup><br>Sol. Inj. S.C., Jamp        | Seringue de 45 mg/0,5 ml<br>Seringue de 90 mg/1 ml | \$<br>\$                        | s. o.                                                                          |
| COMPARATEUR (ustekinumab)                            |                                                    |                                 |                                                                                |
| Stelara <sup>MC</sup><br>Sol. Inj. S.C., Janss. Inc. | Seringue de 45 mg/0,5 ml<br>Seringue de 90 mg/1 ml | 4 311,72 \$<br>4 311,72 \$      | %                                                                              |

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

a Ces prix proviennent des prix de vente garantis soumis par le fabricant et de ceux de la *Liste des médicaments* (septembre 2023).

De surcroît, l'INESSS relève une particularité de Jamteki<sup>MC</sup> qui pourrait avoir une incidence sur les coûts. Pour le traitement du psoriasis en plaques chez l'adulte, la monographie du produit permet la modification de la fréquence d'administration de l'ustekinumab toutes les 8 semaines lorsque la réponse au traitement est insuffisante avec 1 dose d'entretien toutes les 12 semaines. Bien que la valeur thérapeutique de cette modification ait été reconnue pour le produit de référence d'ustekinumab ([INESSS 2014](#), [INESSS 2016](#)), le ministre a sursis à la recommandation. Advenant la modification de l'indication reconnue, le nombre annuel d'administrations d'ustekinumab augmentera chez certains patients.

Au regard du remboursement public d'ustekinumab, le nombre d'unités remboursées par la RAMQ au cours des 3 dernières années (juin 2020 à mai 2023), représentant la taille de son marché pour l'ensemble de ses indications, est présenté dans le tableau suivant.

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

Notons au passage qu'environ 8 % de ces unités touchent des [situations d'exclusion](#) de transition aux médicaments biosimilaires établies par le MSSS, principalement celle portant sur les patients qui ont vécu 2 échecs thérapeutiques ou plus d'un médicament biologique utilisé pour la même maladie chronique. De plus, il est intéressant de noter que près de la moitié de ces unités qui touchent des situations d'exclusion sont utilisées pour le traitement de l'arthrite psoriasique, et ce, malgré une utilisation marginale de l'ustekinumab pour cette indication (~10 %). Par ailleurs, advenant la modification de l'indication reconnue en psoriasis en plaques, permettant une utilisation toutes les 8 semaines, il est probable que le nombre d'unités remboursées augmente. Toutefois, cette augmentation ne peut être estimée avec précision.

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

| Marque de commerce<br>forme, fabricant               | Juin 2020 à<br>mai 2021 | Juin 2021 à<br>mai 2022 | Juin 2022 à<br>mai 2023 |
|------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Seringue de 45 mg/0,5 ml                             |                         |                         |                         |
| Stelara <sup>MC</sup><br>Sol. Inj. S.C., Janss. Inc  | 1 384                   | 1 340                   | 1 198                   |
| Seringue de 90 mg/1 ml                               |                         |                         |                         |
| Stelara <sup>MC</sup><br>Sol. Inj. S.C., Janss. Inc. | 669                     | 633                     | 572                     |
| Sol. Inj. S.C. : Solution injectable sous-cutanée.   |                         |                         |                         |

#### CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

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

- L'avis de conformité émis par Santé Canada confirme que Jamteki<sup>MC</sup> et Stelara<sup>MC</sup> sont similaires sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les 2 produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité.
- Le remboursement de Jamteki<sup>MC</sup> devrait permettre au régime général d'assurance médicaments et aux établissements de santé de dégager des économies ou, à tout le moins, se faire à coût nul, et ce, en considérant les rabais ou ristournes confidentiels des ententes d'inscription en vigueur.

#### INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

En ce qui concerne l'indication pour le psoriasis en plaques, il est important de mentionner les 2 points suivants :

##### Intensification de la fréquence d'administration :

Comme mentionné plus haut, il est possible d'administrer l'ustekinumab toutes les 8 semaines pour le traitement du psoriasis en plaques chez l'adulte lorsque la réponse au traitement est insuffisante avec 1 dose d'entretien toutes les 12 semaines.

Dans les présents travaux, l'INESSS a évalué l'effet dans le contexte actuel que pourrait avoir cette intensification de dose, qui se traduirait par l'augmentation du nombre annuel d'administrations d'ustekinumab. Il est d'avis que ce schéma d'administration pourrait permettre de retarder l'usage d'autres agents biologiques identifiés comme comparateurs pour cette indication précise, soit l'adalimumab, le bimekizumab, le brodalumab, l'éta nercept, l'ixékizumab, le risankizumab et le

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

sécukinumab. En effet, le coût de traitement annuel par Jamteki<sup>MC</sup>, considérant une intensification de la posologie toutes les 8 semaines, est de ■ \$ la 1<sup>re</sup> année et de ■ \$ les années subséquentes. Ces coûts intensifiés demeurent inférieurs par rapport au sécukinumab, bimekizumab, ixékizumab et risankizumab (an 1 : 24 971 à 29 732 \$; An ≥ 2 : 20 516 à 21 641 \$). Toutefois, ils sont supérieurs à ceux de l'adalimumab, de l'étanercept et du brodalumab (an 1 : 13 518 à 18 209 \$; An ≥ 2 : 13 022 à 17 539 \$). Par ailleurs, à titre informatif, son coût à une posologie intensifiée est inférieur à celui du produit de référence d'ustekinumab (Stelara<sup>MC</sup>) administré toutes les 12 semaines dans l'année 1, mais légèrement supérieur les années subséquentes (an 1 : ■ \$; An ≥ 2 : ■ \$).

#### **Élargissement de l'indication pour permettre l'utilisation de l'ustekinumab pour le psoriasis modéré :**

Dans un souci de concordance, une recommandation de modification d'une indication reconnue a été émise antérieurement ([INESSS 2020](#)) pour plusieurs agents biologiques dont Stelara<sup>MC</sup>, pour permettre l'utilisation de ces agents pour le traitement du psoriasis en plaques modéré à grave sous certaines conditions. Le ministre a toutefois sursis à la recommandation de modification de l'indication reconnue en ce sens pour Stelara<sup>MC</sup>.

Ainsi, advenant la décision du ministre de permettre l'optimisation de la dose d'ustekinumab en psoriasis en plaque (administration toutes les 8 semaines) **et** de permettre l'utilisation pour le psoriasis modéré, l'indication de paiement du biosimilaire à l'étude deviendrait la suivante :

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

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

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

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

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

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

Les autorisations pour l'ustekinumab sont données pour une dose de 45 mg aux semaines 0 et 4 puis toutes les 12 semaines. Une dose de 90 mg peut être autorisée pour les personnes dont le poids corporel est supérieur à 100 kg.

**Toutefois, en cas de réponse sous-optimale, une intensification de la fréquence d'administration toutes les 8 semaines peut être autorisée après au moins 6 mois de traitement toutes les 12 semaines. Dans ce cas, l'autorisation sera donnée pour une période maximale de 6 mois, après quoi le médecin devra démontrer les bénéfices cliniques obtenus à cette dose pour le renouvellement des autorisations subséquentes, qui seront d'une durée maximale de 12 mois.**

Advenant la décision du ministre de permettre seulement l'optimisation de la dose d'ustekinumab en psoriasis en plaque (administration toutes les 8 semaines), l'indication de paiement du biosimilaire à l'étude deviendrait la suivante :

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

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

- ou
- l'acitrétine à la dose de 25 mg ou plus par jour.

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

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

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

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

Les autorisations pour l'ustekinumab sont données pour une dose de 45 mg aux semaines 0 et 4 puis toutes les 12 semaines. Une dose de 90 mg peut être autorisée pour les personnes dont le poids corporel est supérieur à 100 kg.

**Toutefois, en cas de réponse sous-optimale, une intensification de la fréquence d'administration toutes les 8 semaines peut être autorisée après au moins 6 mois de traitement toutes les 12 semaines. Dans ce cas, l'autorisation sera donnée pour une période maximale de 6 mois, après quoi le médecin devra démontrer les bénéfices cliniques obtenus à cette dose pour le renouvellement des autorisations subséquentes, qui seront d'une durée maximale de 12 mois.**

#### PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)**, Agents biologiques – Psoriasis en plaques. Québec, Qc : INESSS 2020. Disponible à :  
[https://www.INESSS.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Mars\\_2020/Agents\\_biologiques\\_2020\\_02.pdf](https://www.INESSS.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Mars_2020/Agents_biologiques_2020_02.pdf)
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)**, État des connaissances – Intensification posologique des agents biologiques – Gastroentérologie, rhumatologie et dermatologie. Québec, Qc : INESSS 2022. Disponible à :  
[https://www.INESSS.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Usage\\_optimal/INESSS\\_Agents\\_biologiques\\_EC.pdf](https://www.INESSS.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Usage_optimal/INESSS_Agents_biologiques_EC.pdf)
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)**, Stelara<sup>MC</sup> – Psoriasis en plaques. Québec, Qc : INESSS 2014. Disponible à :  
[https://www.INESSS.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Octobre\\_2014/Stelara\\_pso\\_2014\\_10\\_CAV.pdf](https://www.INESSS.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Octobre_2014/Stelara_pso_2014_10_CAV.pdf)
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)**, Stelara<sup>MC</sup>, – Psoriasis en plaques. Québec, Qc : INESSS 2016. Disponible à :  
[https://www.INESSS.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Aout\\_2016/Stelara\\_2016\\_02.pdf](https://www.INESSS.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Aout_2016/Stelara_2016_02.pdf)

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

- **Jamp Pharma Corporation.** Monographie de produit Jamteki<sup>MC</sup>. Boucherville (Québec); 9 novembre 2023.

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

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

**Annexe : Tableau récapitulatif des médicaments biosimilaires d'ustekinumab évalués par l'INESSS  
(novembre 2023)**

|                                                        | Produit de référence                          |                                      |                                       | Médicaments biosimilaires |                        |                         |                          |
|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------|------------------------|-------------------------|--------------------------|
| Marque de commerce                                     | Stelara <sup>MC</sup>                         |                                      |                                       | Jamteki <sup>MC</sup>     | Nom commercial à venir |                         |                          |
| Fabricant                                              | Janss. Inc.                                   |                                      |                                       | Jamp                      | Amgen                  |                         |                          |
| Formats                                                |                                               |                                      |                                       |                           |                        |                         |                          |
| Présentation                                           | Seringue préremplie                           | Sol. Inj. S.C. <sup>a</sup> (fiolle) | Sol. Perf. I.V. <sup>a</sup> (fiolle) | Seringue préremplie       | Seringue préremplie    | Sol. Inj. S.C. (fiolle) | Sol. Perf. I.V. (fiolle) |
| 45 mg/0,5 ml                                           | ✓                                             | ✓ <sup>b</sup>                       |                                       | ✓                         | ✓                      | ✓ <sup>b</sup>          |                          |
| 90 mg/1 ml                                             | ✓                                             |                                      |                                       | ✓                         | ✓                      |                         |                          |
| 5 mg/ml (26 ml)<br>CU <sup>a</sup> , MC <sup>a</sup>   |                                               |                                      | ✓                                     |                           |                        |                         | ✓                        |
| Indications de paiement évaluées                       |                                               |                                      |                                       |                           |                        |                         |                          |
|                                                        | APso, CU <sup>a</sup> , MC <sup>a</sup> , PSO |                                      |                                       | APso, PSO                 | APso, CU, MC, PSO      |                         |                          |
| Présence de latex ou d'un dérivé du latex <sup>c</sup> |                                               |                                      |                                       |                           |                        |                         |                          |
|                                                        | Oui (protecteur d'aiguille)                   | Non                                  | Non                                   | Non                       | Non                    |                         |                          |

APso : Arthrite psoriasique; CU : Colite ulcéreuse; MC : Maladie de Crohn, PSO : Psoriasis en plaque.

a Forme pharmaceutique et/ou indication non inscrite présentement sur les listes des médicaments (en sursis).

b Selon la monographie du produit, les patients pédiatriques atteints de psoriasis dont le poids est inférieur à 60 kg doivent recevoir 1 dose de 0,75 mg/kg et seule la présentation en fiolle doit être utilisée. Cette forme pharmaceutique n'est pas inscrite présentement sur les listes des médicaments.

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

**Bleu pâle** : présentement à l'étude.

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

## **RANOPTO<sup>MC</sup>**

***Traitement de la forme néovasculaire de la dégénérescence maculaire liée à l'âge, de la déficience visuelle due à un œdème maculaire diabétique, de la déficience visuelle due à un œdème maculaire secondaire à une occlusion de la veine centrale de la rétine, de la déficience visuelle due à un œdème maculaire secondaire à une occlusion d'une branche veineuse rétinienne et de la déficience visuelle due à une néovascularisation choroïdienne secondaire à une myopie pathologique***

**Avis transmis au ministre en novembre 2023**

**Marque de commerce :** Ranopto

**Dénomination commune :** Ranibizumab

**Fabricant :** Teva Innov

**Forme :** Solution injectable

**Teneur :** 10 mg/ml (0,23 ml)

### **Inscription – Avec conditions**

---

#### **RECOMMANDATION**

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Ranopto<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments pour le traitement de la forme néovasculaire de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), de la déficience visuelle due à un œdème maculaire diabétique (OMD), de la déficience visuelle due à un œdème maculaire secondaire à une occlusion de la veine centrale rétinienne (OVCR), de la déficience visuelle due à un œdème maculaire secondaire à une occlusion d'une branche veineuse rétinienne (OBVR) et de la déficience visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) secondaire à une myopie pathologique, si les conditions suivantes sont respectées.

#### **Conditions**

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

#### **Indication reconnue pour le paiement**

Il s'agit des mêmes libellés que ceux qui figurent sur les listes concernant le ranibizumab pour les indications visées.

## **Évaluation**

#### **DESCRIPTION DU MÉDICAMENT ET VALEUR THÉRAPEUTIQUE**

Ranopto<sup>MC</sup> est un médicament biosimilaire du ranibizumab, tout comme Byooviz<sup>MC</sup> ([INESSS 2022](#)), dont le produit de référence est Lucentis<sup>MC</sup>. L'avis de conformité émis par Santé Canada vient confirmer que

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

Ranopto<sup>MC</sup> et Lucentis<sup>MC</sup> sont similaires sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les 2 produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité.

Un tableau récapitulatif des différentes formulations de ranibizumab se trouve en annexe.

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

#### JUSTESSE DU PRIX, RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ, CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX, ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES

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

| Marque de commerce<br>Forme, fabricant         | Présentation/Teneur/Format                                     | Prix unitaire<br>(\$) <sup>a</sup> | Différence de prix<br>entre Ranopto <sup>MC</sup> et ses<br>comparateurs (%) |
|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Ranopto <sup>MC</sup><br>Sol. Inj., Teva Innov | Fiole de 10 mg/ml (0,23 ml)                                    | 945,00 \$                          | s. o.                                                                        |
| COMPARATEURS (ranibizumab)                     |                                                                |                                    |                                                                              |
| Lucentis <sup>MC</sup><br>Sol. Inj., Novartis  | Fiole de 10 mg/ml (0,23 ml)<br>Seringue de 10 mg/ml (0,165 ml) | 1 575,00 \$<br>1 575,00 \$         | -40,0 %                                                                      |
| Byooviz <sup>MC</sup><br>Sol. Inj., Biogen     | Fiole de 10 mg/ml (0,23 ml)                                    | 995,00 \$                          | -5,0 %                                                                       |

s. o. : Sans objet; Sol. Inj. : Solution injectable.

a Ces prix proviennent du prix de vente garanti soumis par le fabricant et de ceux de la *Liste des médicaments* (septembre 2023).

#### CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX, ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES

- Ranopto<sup>MC</sup> est fourni sous forme de fiole exclusivement, comparativement à Lucentis<sup>MC</sup> qui est inscrit en fiole et en seringue préremplie ([INESSS 2015](#)). Puisque l'administration intravitréenne doit être réalisée en conditions d'asepsie, l'usage de Ranopto<sup>MC</sup> implique plus de manipulations du médicament en raison de la mise en seringue préalable. Il existe donc un risque de contamination microbienne lors de la préparation.
- Tous les formats commercialisés de ranibizumab sont destinés à l'administration de 1 dose unique.
- Au cours de la présente évaluation, aucun commentaire de cliniciens ou de patients n'a été reçu. Toutefois, lors de l'évaluation précédemment effectuée pour le 1<sup>er</sup> médicament biosimilaire du ranibizumab ([INESSS 2022](#)), des préoccupations avaient été adressées à l'INESSS concernant le profil d'innocuité, la fréquence des injections et la possibilité d'application de certaines exclusions en lien avec des situations cliniques particulières (patient monoculaire, échec du médicament biosimilaire ou intolérance à ce dernier, etc.).
- Aucune visite supplémentaire n'est prévue auprès du clinicien afin de procéder au transfert du produit de référence vers le médicament biosimilaire.

#### CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

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

- L'avis de conformité émis par Santé Canada confirme que Ranopto<sup>MC</sup> et Lucentis<sup>MC</sup> sont similaires sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les 2 produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité.

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

- Le remboursement de Ranopto<sup>MC</sup> devrait permettre au régime général d'assurance médicaments et aux établissements de santé de dégager des économies ou, à tout le moins, se faire à coût nul, et ce, en considérant les rabais et ristournes confidentielles des ententes d'inscription en vigueur.
- Considérant les préoccupations et commentaires reçus lors de l'évaluation de Byooviz<sup>MC</sup>, l'INESSS propose qu'une période de transition vers le médicament biosimilaire soit mise en place.

#### PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Byooviz<sup>MC</sup> – DMLA, OMD, OVCR et néovascularisation choroïdienne. Québec, Qc INESSS;2022: disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Decembre\\_2022/Byooviz\\_2022\\_11.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Decembre_2022/Byooviz_2022_11.pdf)
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Lucentis<sup>MC</sup> – Œdème maculaire consécutif à une occlusion d'une branche veineuse rétinienne (OBVR). Québec, Qc INESSS; 2016: disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Aout\\_2016/Lucentis\\_2016\\_06.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Aout_2016/Lucentis_2016_06.pdf)
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Lucentis<sup>MC</sup> – Toutes indications. Québec, Qc INESSS; 2015: disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Fevrier\\_2015/Lucentis\\_2015\\_02\\_CAV.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Fevrier_2015/Lucentis_2015_02_CAV.pdf)
- **Teva Canada Innovation.** Ranopto<sup>MC</sup>. Monographie de produit. 2023/10/11.

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

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

## ANNEXE

**Tableau récapitulatif concernant le ranibizumab (novembre 2023)**

|                                          | Produit de référence                                                                                                                       | Médicament biosimilaire                                                                                                                        |                                                                                                                                              |
|------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Marque de commerce</b>                | Lucentis <sup>MC</sup>                                                                                                                     | Byooviz <sup>MC</sup>                                                                                                                          | Ranopto <sup>MC</sup>                                                                                                                        |
| <b>Fabricant</b>                         | Novartis                                                                                                                                   | Biogen                                                                                                                                         | Teva Innov                                                                                                                                   |
| <b>Statut d'inscription</b>              | Inscrit                                                                                                                                    | Inscrit                                                                                                                                        | En évaluation                                                                                                                                |
| <b>Forme et teneur</b>                   |                                                                                                                                            |                                                                                                                                                |                                                                                                                                              |
| Sol. Inj.<br>10 mg/ml (0,23 ml)          | ✓                                                                                                                                          | ✓                                                                                                                                              | ✓                                                                                                                                            |
| Sol. Inj. (ser)<br>10 mg/ml (0,165 ml)   | ✓                                                                                                                                          |                                                                                                                                                |                                                                                                                                              |
| <b>Indications évaluées par l'INESSS</b> |                                                                                                                                            |                                                                                                                                                |                                                                                                                                              |
|                                          | DMLA, NVC, OBVR <sup>a</sup> ,<br>OMD, OVCR                                                                                                | DMLA, NVC, OBVR,<br>OMD, OVCR                                                                                                                  | DMLA, NVC, OBVR,<br>OMD, OVCR                                                                                                                |
| <b>Stabilité<sup>b</sup></b>             |                                                                                                                                            |                                                                                                                                                |                                                                                                                                              |
| Sol. Inj.<br>10 mg/ml (0,23 ml)          | Entreposage entre 2 °C et 8 °C;<br>stable à température ambiante (25 °C) pour une durée maximale de 24 h (fiolle non ouverte) <sup>c</sup> | Entreposage entre 2 °C et 8 °C;<br>stable à température ambiante (30 °C) pour une durée maximale de 30 jours (fiolle non ouverte) <sup>c</sup> | Entreposage entre 2 °C et 8 °C;<br>stable à température ambiante (< 30 °C) pour une durée maximale de 24 h (fiolle non ouverte) <sup>c</sup> |
| Sol. Inj. (ser)<br>10 mg/ml (0,165 ml)   | Entreposage entre 2 °C et 8 °C;<br>stable à température ambiante (25 °C) pour une durée maximale de 24 h                                   | s. o.                                                                                                                                          | s. o.                                                                                                                                        |
| <b>Prix unitaire<sup>d</sup></b>         |                                                                                                                                            |                                                                                                                                                |                                                                                                                                              |
| Sol. Inj.<br>10 mg/ml (0,23 ml)          | 1 575,00 \$                                                                                                                                | 995,00 \$                                                                                                                                      | 945,00 \$                                                                                                                                    |
| Sol. Inj. (ser)<br>10 mg/ml (0,165 ml)   | 1 575,00 \$                                                                                                                                | s. o.                                                                                                                                          | s. o.                                                                                                                                        |

DMLA : Dégénérescence maculaire liée à l'âge; NVC : Néovascularisation choroïdienne secondaire à une myopie pathologique; OBVR : Occlusion d'une branche veineuse rétinienne; OMD : Œdème maculaire diabétique; OVCR : Occlusion de la veine centrale rétinienne; s. o. : Sans objet.

a Indication évaluée en juin 2016 et pour laquelle le ministre a sursis à sa décision.

b Données de stabilité tirées des monographies de produit (informations non exhaustives; se référer à la monographie pour les données de stabilité détaillées).

c Les données sur la stabilité du ranibizumab mis en seringue ne sont pas fournies.

d Prix de vente garanti tiré de la mise à jour de la *Liste des médicaments* du 27 septembre 2023 ou prix soumis par le fabricant.

Bleu pâle : présentement à l'étude

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

**RENFLIXIS<sup>MC</sup>**

***Colite ulcéreuse chez l'enfant***

**Avis transmis au ministre en novembre 2023**

**Marque de commerce :** Renflexis

**Dénomination commune :** Infliximab

**Fabricant :** Organon

**Forme :** Poudre pour perfusion intraveineuse

**Teneur :** 100 mg

### **Inscription – Avec conditions**

---

#### **RECOMMANDATION**

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'ajouter une indication reconnue à Renflexis<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments pour le traitement de la colite ulcéreuse chez l'enfant, si les conditions suivantes sont respectées.

#### **Conditions**

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

#### **Indication reconnue pour le paiement**

- ◆ pour le traitement des enfants atteints de colite ulcéreuse modérée à grave :
  - en présence d'un score Mayo total de 6 à 12 points;  
et
  - en présence d'un sous-score endoscopique (du score Mayo) d'au moins 2 points.

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

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

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

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

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

## Évaluation

### DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Renflexis<sup>MC</sup> est un médicament biosimilaire de l'infliximab, dont le produit de référence est Remicade<sup>MC</sup>. L'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique IgG1k qui se lie de façon spécifique au facteur de nécrose tumorale alpha (TNF $\alpha$ ), cytokine impliquée dans le développement de la progression de maladies inflammatoires, infectieuses et auto-immunes. Il s'administre par voie intraveineuse. Renflexis<sup>MC</sup>, tout comme son produit de référence Remicade<sup>MC</sup>, est notamment indiqué pour la réduction des signes et des symptômes, l'induction et le maintien de la rémission clinique et l'induction de la cicatrisation de la muqueuse, chez les enfants atteints de colite ulcéreuse modérément à fortement évolutive qui ont présenté une réponse insuffisante à un traitement standard (c'est-à-dire aminosalicylés et/ou corticostéroïdes et/ou immunosuppresseurs).

### CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la 1<sup>re</sup> évaluation de Renflexis<sup>MC</sup> par l'INESSS pour cette indication, évaluation faisant suite à une demande de l'INESSS aux fabricants des médicaments biosimilaires de l'infliximab présentement commercialisés. Cette demande découle des préoccupations de cliniciens exprimées lors de l'évaluation par l'INESSS, en janvier 2023 ([INESSS 2023](#)), d'Amgevita<sup>MC</sup>, médicament biosimilaire de l'adalimumab, pour le traitement de la colite ulcéreuse modérée à grave chez l'enfant. Lors de cette évaluation, les cliniciens consultés craignaient que l'accès à l'infliximab se complexifie après l'inscription de l'adalimumab. Ils s'inquiétaient notamment que l'accès à l'infliximab, accessible seulement par la mesure du patient d'exception, soit réservé aux patients présentant un échec de l'adalimumab, advenant l'inscription de ce dernier.

### VALEUR THÉRAPEUTIQUE

#### Contexte de la maladie

L'incidence et la prévalence des maladies inflammatoires de l'intestin (MII) au Canada sont parmi les plus élevées du monde. Leur prévalence a été estimée à 0,7 % en 2018 dans la population canadienne (Coward 2018). Au Québec, l'incidence de la colite ulcéreuse était d'environ 10,7 par 100 000 personnes entre 2001 et 2008 (Kaplan 2019). La colite ulcéreuse est de plus en plus fréquente chez les enfants au Canada et souvent diagnostiquée chez les moins de 10 ans (Benchimol 2017). En 2008, environ 67 enfants étaient atteints de colite ulcéreuse au Québec et la prévalence estimative était de 6,22 cas par 100 000 enfants (Benchimol 2017, Kaplan 2017).

La colite ulcéreuse est une maladie inflammatoire chronique auto-immune qui peut affecter le côlon et le rectum. Elle évolue par poussées entrecoupées de périodes de rémission plus ou moins longues. Selon la gravité des symptômes, la colite ulcéreuse peut être légère, modérée ou grave. Chez l'enfant, la colite ulcéreuse se présente souvent de façon plus agressive et avec une atteinte intestinale plus diffuse (Turner 2018). Elle se traduit par des diarrhées, des rectorragies, la présence de mucus dans les selles et des douleurs abdominales intenses. De plus, une perte de poids et un retard de croissance peuvent être présents de même que des manifestations extra-intestinales (Andrew 2012).

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

Le traitement de la colite ulcéreuse a pour objectif de réduire l'inflammation, d'induire et de maintenir une rémission clinique, de guérir la muqueuse et d'améliorer la qualité de vie. Les enfants atteints de colite ulcéreuse active d'intensité modérée à grave peuvent être traités à l'aide de traitements conventionnels (préparations d'acide 5-aminosalicylique [5-ASA], corticostéroïdes et/ou immunosuppresseurs oraux) ou d'agents biologiques. Il est à noter qu'actuellement, le seul agent biologique inscrit sur les listes des médicaments est l'adalimumab, mais des patients reçoivent présentement de l'infliximab par le biais de la mesure du patient d'exception.

### **Analyse des données**

Parmi les publications analysées, l'étude d'Hyams 2012 est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Cette étude a été effectuée avec le produit biologique de référence (Remicade<sup>MC</sup>). En accord avec le processus d'évaluation des médicaments biosimilaires de l'INESSS, l'avis de conformité émis par Santé Canada confirme que Renflexis<sup>MC</sup> est similaire sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les 2 produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité. Par conséquent, les résultats obtenus peuvent être extrapolés au médicament biosimilaire. Mentionnons qu'à la suite d'une recherche non systématique de la littérature, aucune donnée comparative d'intérêt entre l'infliximab et l'adalimumab pour le traitement de la colite ulcéreuse modérée à grave chez l'enfant n'a été retracée.

### Étude d'Hyams 2012

Il s'agit d'un essai de phase III, à répartition aléatoire et à devis ouvert. Il a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'infliximab comme thérapie d'induction et de maintien chez 60 enfants atteints de colite ulcéreuse modérée à grave. Pour être inclus, les enfants devaient être âgés de 6 à 17 ans, avoir un score Mayo total de 6 à 12 points ainsi qu'un sous-score endoscopique d'au moins 2 points. De plus, ils devaient avoir notamment une réponse inadéquate ou des effets indésirables à au moins 1 des traitements suivants : des corticostéroïdes (oraux ou intraveineux), des immunomodulateurs (azathioprine, 6-mercaptopurine) ou des aminosalicylates.

Les patients ont reçu de l'infliximab à la dose de 5 mg/kg aux semaines 0, 2 et 6 comme traitement d'induction. À la semaine 8, ceux qui avaient atteint une réponse clinique ont été répartis de façon aléatoire pour la période de maintien afin de recevoir 5 mg/kg d'infliximab toutes les 8 ou 12 semaines jusqu'à la semaine 54. La répartition a été effectuée avec stratification selon l'usage ou non de corticostéroïdes à l'inclusion. Durant la période de maintien, la dose d'infliximab pouvait être augmentée en cas de perte de réponse; les patients qui recevaient 5 mg/kg d'infliximab toutes les 8 semaines et qui perdaient leur réponse augmentaient la dose à 10 mg/kg toutes les 8 semaines. La perte de réponse durant la période de maintien est définie par une augmentation du score Mayo partiel de 3 points ou par une augmentation du score Mayo partiel d'au moins 2 points à 2 visites consécutives espacées d'au moins 7 jours, par rapport à la valeur de la semaine 8.

Le paramètre d'évaluation principal était la réponse clinique à la semaine 8. Elle est définie par une diminution du score Mayo total d'au moins 30 % et d'au moins 3 points, en combinaison avec un sous-score de rectorragie de 0 ou 1, ou bien une diminution d'au moins 1 point de ce sous-score. L'étude est considérée comme positive si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % du résultat du paramètre principal est de plus de 40 %. Les principaux résultats sont présentés dans les tableaux suivants.

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

Il est à noter que les résultats du groupe recevant l'infliximab toutes les 12 semaines ne sont pas présentés, puisque cette posologie n'est pas approuvée par Santé Canada.

#### Principaux résultats d'efficacité pour la période d'induction de l'étude de Hyams 2012

| Paramètre d'évaluation <sup>a</sup><br>(à la semaine 8) | Infliximab 5 mg/kg toutes les 8 semaines<br>(IC95 %)<br>(n = 60) |
|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| Réponse clinique <sup>b</sup>                           | 73,3 %<br>(62,1 à 84,5)                                          |
| Rémission clinique <sup>c</sup>                         | 40 %                                                             |
| Guérison de la muqueuse <sup>d</sup>                    | 68,3 %                                                           |
| Rémission clinique selon le score PUCAI <sup>e</sup>    | 33,3 %<br>(n = 51)                                               |

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %.

a Résultats exprimés en pourcentage de patients.

b La réponse clinique est définie par une diminution du score Mayo total d'au moins 30 % et d'au moins 3 points, en combinaison avec un sous-score de rectorragie de 0 ou 1, ou bien une diminution d'au moins 1 point de ce sous-score.

c La rémission clinique est définie par un score Mayo total de 2 points ou moins combiné à aucun sous-score de plus de 1 point.

d La guérison de la muqueuse est définie par un sous-score endoscopique du score Mayo total de 0 ou 1 point.

e La rémission clinique selon le *Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index* (PUCAI) est définie par un score de moins de 10 points.

#### Principaux résultats d'efficacité pour la période de maintien de l'étude de Hyams 2012

| Paramètre d'évaluation <sup>a</sup><br>(à la semaine 54)         | Infliximab 5 mg/kg<br>toutes les 8 semaines<br>(n = 22) |
|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| Rémission clinique selon le score PUCAI <sup>b</sup>             | 38,1 %<br>(n = 21)                                      |
| Rémission sans corticostéroïde selon le score PUCAI <sup>c</sup> | 38,5 %<br>(n = 13)                                      |

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; nd : Non disponible.

a Résultats exprimés en pourcentage de patients

b La rémission clinique selon le *Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index* (PUCAI) est définie par un score de moins de 10 points.

c La rémission clinique sans corticostéroïde est définie par l'atteinte d'une rémission clinique, selon le score PUCAI, sans prise de corticostéroïde chez les patients qui en recevaient à l'inclusion.

Par ailleurs, 9 des 22 patients (40,9 %) répartis dans le groupe recevant l'infliximab toutes les 8 semaines ont eu une intensification de leur dose au cours de la période de maintien.

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

- Cette étude est de qualité méthodologique acceptable dans le contexte d'une étude en pédiatrie.
- L'absence de double insu pourrait influencer les résultats; cependant, le devis ouvert est jugé convenable dans le contexte de cette étude portant sur une population pédiatrique.
- Les patients sont globalement bien répartis entre les groupes dans la période de maintien.
- La durée de l'étude est suffisante pour évaluer l'efficacité de l'infliximab. Elle est par ailleurs comparable à celle d'autres études déjà appréciées pour l'évaluation de cette condition chez l'adulte.

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

- La répartition aléatoire a été stratifiée selon l'usage ou non de corticostéroïdes au début de l'étude, ce qui est approprié.
- Les paramètres d'évaluation principal et secondaires sont pertinents. L'utilisation de l'échelle *Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index* (PUCAI) pour définir certains paramètres est adéquate, puisqu'il s'agit d'une échelle validée et utilisée en pratique clinique. Cette échelle ne nécessite pas d'endoscopie, contrairement au score Mayo total, ce qui est un avantage chez une population pédiatrique.

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

- L'absence d'un groupe comparateur est acceptable dans le contexte de cette étude portant sur une population pédiatrique pour laquelle aucune autre thérapie, à cette intention de traitement, n'aurait été un bon comparateur au moment de la réalisation de cette étude.
- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. À l'inclusion, l'âge médian était de 14,5 ans, 77 % avaient une colite étendue et le score Mayo total médian était de 8,0 points. De plus, près de 62 % des patients recevaient des corticostéroïdes oraux ou intraveineux et environ 53 % recevaient des immunomodulateurs.
- L'étude a été réalisée il y a plusieurs années et les posologies étudiées ne reflètent pas la pratique clinique actuelle, dans laquelle des doses plus élevées sont souvent utilisées.
- La population étudiée est globalement représentative de celle traitée au Québec. Cependant, les traitements concomitants utilisés par les patients ne sont pas représentatifs de la pratique actuelle, dans laquelle l'usage des corticostéroïdes et des immunosuppresseurs est plus limité, notamment en raison de leur profil d'innocuité.
- 50 % des patients, soit 30 enfants, ont abandonné le traitement par l'infliximab, dont la moitié avant la fin de la période d'induction. Bien que ce taux soit élevé, il n'est pas représentatif des taux observés en pratique clinique, selon les experts consultés. Selon eux, les plus faibles doses administrées durant l'étude comparativement à la pratique clinique ont pu contribuer à ce taux élevé d'abandons.

À la semaine 8, la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % est de 62,1 % pour l'atteinte d'une réponse clinique, ce qui dépasse le seuil de positivité de 40 % prédéterminée. De plus, les résultats suggèrent que l'infliximab serait efficace pour l'atteinte d'une rémission clinique selon le score Mayo et selon le score PUCAI, ainsi que d'une guérison de la muqueuse. À 54 semaines, l'infliximab semble efficace pour maintenir une rémission clinique et une rémission clinique sans corticostéroïde selon le score PUCAI.

Pour ce qui est de l'innocuité, les effets indésirables ont conduit à l'abandon du traitement chez 22 % des patients. Environ 23 % des patients ont présenté un effet indésirable grave. Aucun cas de décès, de tumeur maligne, d'événement neurologique sérieux, d'infection opportuniste ou de réaction d'hypersensibilité retardée n'a été signalé. Par ailleurs, 7,7 % des patients, soit 4 enfants, ont présenté des anticorps dirigés contre l'infliximab. Aucun nouveau signal d'innocuité concernant l'infliximab n'a été observé durant l'étude. L'infliximab est considéré somme toute comme bien toléré.

### **Perspective du patient**

Au cours de cette évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de patients ou d'association.

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

### **Perspective du clinicien**

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

Les cliniciens mentionnent que la colite ulcéreuse se présente plus souvent de façon agressive chez les enfants comparativement aux adultes. Il est donc nécessaire de traiter rapidement et de façon optimale la maladie. Les lignes directrices européennes (Turner 2018) recommandent l'infliximab en 1<sup>re</sup> intention de traitement chez les enfants ayant une atteinte d'intensité grave. Les cliniciens rapportent qu'en pratique clinique, actuellement, l'infliximab est la thérapie privilégiée pour la majorité des enfants présentant une atteinte grave. Ils précisent qu'il est utilisé depuis plus de 20 ans pour traiter la colite ulcéreuse en pédiatrie et ils témoignent de son efficacité et de son profil d'innocuité favorable. Selon eux, il semble plus efficace que l'adalimumab, particulièrement chez les enfants hospitalisés présentant une atteinte grave, bien qu'il n'y ait pas de données comparatives pour le démontrer. Cela pourrait s'expliquer par les intensifications posologiques qui sont plus faciles à faire avec l'infliximab. Les enfants les plus malades, présentant notamment des diarrhées importantes et beaucoup de sang dans les selles, perdent plus de médicament et ont donc besoin de doses plus élevées, selon les cliniciens.

Pour ce qui est des immunosuppresseurs tels que l'azathioprine, ils ne sont pas utilisés actuellement en pratique clinique en 1<sup>re</sup> intention de traitement en raison de leurs profils d'innocuité défavorables et de leur manque d'efficacité. Quant aux corticostéroïdes, ils sont le plus souvent administrés en combinaison avec un anti-TNF $\alpha$  et cessés rapidement afin de limiter les effets indésirables, notamment sur la croissance.

Finalement, les cliniciens affirment que peu d'options de traitement sont présentement offertes pour le traitement de la colite ulcéreuse en pédiatrie. L'adalimumab est actuellement le seul médicament inscrit sur les listes et l'accès à l'infliximab doit se faire par la mesure du patient d'exception. Il existe donc un besoin important d'accès à des thérapies pour le traitement de cette maladie chez les enfants.

### **Besoin de santé**

Les options médicamenteuses pour le traitement de la colite ulcéreuse modérée à grave chez l'enfant sont limitées. Actuellement, l'adalimumab est le seul agent biologique inscrit sur les listes des médicaments pour le traitement de cette condition en pédiatrie. Il existe donc un besoin de traitements efficaces et bien tolérés. L'infliximab comblerait en partie cet important besoin de santé.

**En conclusion**, compte tenu de ce qui précède, l'INESSS est d'avis que la valeur thérapeutique de Renflexis<sup>MC</sup> est reconnue pour le traitement de la colite ulcéreuse modérée à grave chez l'enfant.

### **JUSTESSE DU PRIX**

Les coûts d'acquisition de Renflexis<sup>MC</sup> et de son principal comparateur se trouvent dans le tableau suivant.

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

### Coût d'acquisition de Renflexis<sup>MC</sup> et de son principal comparateur

| Médicament                                                          | Posologie considérée <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Prix unitaire <sup>b</sup>                                                                     | Coût d'acquisition du traitement par année <sup>c</sup>                                                                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infliximab,<br>Pd. Perf. I.V.<br>Renflexis <sup>MC</sup>            | Induction :<br>5 mg/kg à la semaine 0, 2 et 6<br><br>Traitement de maintien :<br>5 mg/kg toutes les 8 semaines                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 493 \$/fiolle de<br>100 mg                                                                     | <u>Enfant &lt; 40 kg<sup>d</sup> :</u><br>Année 1 : 3 944 à 7 691 \$<br>Année ≥ 2 : 3 205 à 6 249 \$<br><br><u>Enfant ≥ 40 kg<sup>e</sup> :</u><br>Année 1 : 7 888 à 12 818 \$<br>Année ≥ 2 : 6 409 à 10 415 \$ |
| <b>COMPARATEUR</b>                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                 |
| Adalimumab<br>Sol. Inj. S.C.<br>Versions biosimilaires <sup>f</sup> | <u>Enfant &lt; 40 kg :</u><br>Induction :<br>80 mg à la semaine 0, puis<br>40 mg à la semaine 2<br><br>Traitement de maintien à partir<br>de la semaine 4 :<br>40 mg toutes les 2 semaines ou<br>20 mg par semaine<br><br><u>Enfant ≥ 40 kg :</u><br>Induction :<br>160 mg à la semaine 0, puis<br>80 mg à la semaine 2<br><br>Traitement de maintien à partir<br>de la semaine 4 :<br>80 mg toutes les 2 semaines ou<br>40 mg toutes les semaines | 235,64 \$/seringue<br>de 20 mg/0,4 ml<br><br>471,27 \$/seringue<br>ou stylo de<br>40 mg/0,8 ml | <u>Enfant &lt; 40 kg :</u><br>Année 1 : 12 724 \$<br>Année ≥ 2 : 12 253 \$<br><br><u>Enfant ≥ 40 kg :</u><br>Année 1 : 25 448 \$<br>Année ≥ 2 : 24 506 \$                                                       |

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

- a La posologie considérée est celle recommandée dans les monographies de produit. Toutefois, il est possible qu'en pratique clinique, les posologies de l'infliximab et de l'adalimumab soient intensifiées chez certains patients au-delà de celles mentionnées dans le tableau ci-dessus. Les posologies de l'infliximab peuvent ainsi atteindre 5 ou 10 mg/kg toutes les 4, 6 ou 8 semaines; celles de l'adalimumab peuvent atteindre 40 mg par semaine pour les enfants de moins de 40 kg, et 80 mg toutes les semaines pour les enfants de 40 kg ou plus.
- b Ces prix proviennent du prix de vente garanti soumis par le fabricant ou de ceux de la *Liste des médicaments* (novembre 2023).
- c Ce calcul tient compte d'une utilisation parfaite des médicaments et exclut les pertes, le cas échéant. Il exclut également le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste. À noter que selon le poids réel de l'enfant et la posologie utilisée, le coût d'acquisition du traitement pourrait parfois être inférieur ou supérieur par rapport aux intervalles estimés.
- d Ce calcul se base un poids minimal de 20 kg, correspondant au 50<sup>e</sup> percentile du poids de référence d'une fille de 6 ans, jusqu'à un poids maximal de 39 kg.
- e Ce calcul se base sur un poids minimal de 40 kg jusqu'à un poids maximal de 65 kg correspondant au 50<sup>e</sup> percentile du poids de référence d'un garçon de 17 ans.
- f Les versions biosimilaires d'adalimumab inscrites sur la *Liste des médicaments* (novembre 2023) pour cette indication sont : Abrilada<sup>MC</sup>, Amgevita<sup>MC</sup> et Hulio<sup>MC</sup>.

À titre informatif, depuis l'entrée en vigueur, le 13 avril 2022, de la mesure de transition obligatoire vers les médicaments biosimilaires ([RAMQ 2021](#), [RAMQ 2022](#)), et puisque la population a moins de 18 ans, les

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

produits de référence de l'adalimumab (Humira<sup>MC</sup>) et de l'infliximab (Remicade<sup>MC</sup>) sont remboursés seulement pour les patients actuellement traités par ces médicaments. Tous les patients nouvellement diagnostiqués doivent, pour leur part, commencer leur traitement par une version biosimilaire de ceux-ci.

Notons qu'au moment de la présente évaluation, 2 autres médicaments biosimilaires de l'infliximab (Avsola<sup>MC</sup> et Inflectra<sup>MC</sup>) sont également en cours d'évaluation pour le traitement de la colite ulcéreuse chez la population pédiatrique. Les prix unitaires par fiole de 100 mg d'Avsola<sup>MC</sup> et Inflectra<sup>MC</sup> sont de 493 et 525 \$, respectivement. Le coût d'acquisition annuel d'Avsola<sup>MC</sup> est identique à celui de Renflexis<sup>MC</sup>, tandis que celui d'Inflectra<sup>MC</sup> est supérieur. Pour les patients de moins de 40 kg, le différentiel peut varier de +256 à +499 \$ la 1<sup>re</sup> année et de +208 à +405 \$ les années subséquentes. Pour les patients de plus de 40 kg, le différentiel peut varier de +512 à +832 \$ la 1<sup>re</sup> année et de +416 à +676 \$ les années subséquentes.

#### **RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ**

Une analyse de minimisation des coûts comparant Renflexis<sup>MC</sup> aux versions biosimilaires d'adalimumab a été soumise par le fabricant pour le traitement de la colite ulcéreuse chez les enfants de 6 à 17 ans. Cette analyse repose sur l'hypothèse selon laquelle Renflexis<sup>MC</sup> et l'adalimumab pourraient avoir une efficacité et une innocuité similaires pour le traitement des maladies inflammatoires de l'intestin. Toutefois, en l'absence de données cliniques valides comparant l'efficacité et l'innocuité relatives de ces 2 traitements pour le traitement de la colite ulcéreuse chez les enfants, l'analyse de minimisation des coûts du fabricant ne peut être retenue et l'INESSS ne peut pas se prononcer sur l'efficacité de Renflexis<sup>MC</sup> pour cette indication.

Toutefois, il lui est possible de mettre en évidence certains coûts de traitement liés à Renflexis<sup>MC</sup> et à son comparateur. Dans ce contexte, les coûts de Renflexis<sup>MC</sup> et des versions biosimilaires de l'adalimumab sont présentés à titre informatif. Les principaux paramètres considérés dans le calcul des coûts sont les suivants :

- Coût d'acquisition des médicaments : Il a été calculé selon la posologie indiquée dans la monographie de produit et l'usage clinique courant. La posologie de l'usage clinique courant considère l'administration de doses intensifiées, principalement due à la nature chronique de la maladie ainsi qu'au faible nombre d'options thérapeutiques actuellement offertes. Des intervalles de poids de 20 à 39 kg et de 40 à 65 kg ont été utilisés pour estimer le coût de Renflexis<sup>MC</sup>. Ils incluent le coût des services professionnels du pharmacien ainsi que de la marge bénéficiaire du grossiste.
- Horizon temporel : Bien que les patients puissent être traités à long terme pour cette condition, un horizon temporel plus court a été retenu (3 ans), puisqu'au-delà de cette période, le différentiel de coût demeure sensiblement le même.
- Coûts indirects : Les coûts de perte de productivité ont été considérés pour Renflexis<sup>MC</sup>, puisqu'il s'administre par voie intraveineuse. Il est estimé que les parents ou proches aidants peuvent perdre jusqu'à 6 heures de travail par administration afin d'accompagner les enfants à leurs perfusions. Ce temps comprend notamment la durée de perfusion, la période d'observation requise par la suite ainsi que le temps de déplacement.

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

Pour les enfants de moins de 40 kg, il en ressort que sur 3 ans, selon la posologie des monographies de produit, le coût de traitement par Renflexis<sup>MC</sup> varie de 15 141 \$ à 25 615 \$. Il est inférieur à celui des biosimilaires de l'adalimumab, dont le coût est de 39 563 \$. Pour les enfants de 40 kg et plus, le coût de traitement sur 3 ans par Renflexis<sup>MC</sup> varie plutôt de 26 167 \$ à 39 949 \$. Il est également inférieur à celui des biosimilaires de l'adalimumab, dont le coût est de 78 827 \$.

Cependant, notons qu'en pratique clinique, des intensifications de la posologie peuvent être effectuées chez certains patients. En effet, d'après les données provenant d'un centre hospitalier universitaire spécialisé en pédiatrie, environ ■ % des patients pédiatriques traités se voient administrer un dosage intensifié supérieur ou égal à ■ mg/kg d'infliximab. En ajout, la dose moyenne d'infliximab répertoriée chez cette population, pour cette indication, est d'environ ■ mg/kg. Par conséquent, l'INESSS tient à illustrer les coûts de traitement intensifiés des 2 traitements comparés. Les schémas posologiques considérés pour le calcul des coûts correspondent aux posologies intensifiées maximales rapportées dans le tableau de justesse du prix. Pour les enfants de moins de 40 kg, le coût de Renflexis<sup>MC</sup> sur 3 ans pourrait ainsi varier de 24 591 à 86 663 \$, et celui des biosimilaires de l'adalimumab serait de l'ordre de 77 737 \$. Pour les enfants de plus de 40 kg, le coût de Renflexis<sup>MC</sup> sur 3 ans pourrait varier de 45 068 à 139 220 \$, et celui des biosimilaires de l'adalimumab pourrait augmenter jusqu'à 155 077 \$.

Notons également que les versions biosimilaires d'adalimumab ont fait l'objet d'ententes d'inscription confidentielles pour des produits innovateurs ou génériques ([RAMQ 2022](#)).

#### **CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX, ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES**

##### **Analyse d'impact budgétaire**

Un examen sommaire de l'analyse d'impact budgétaire fournie par le fabricant a été effectué. Au cours de celui-ci, des analyses de sensibilités ont été réalisées sur les valeurs et paramètres ayant une incidence sur la population admissible au traitement, le marché et les parts de marché, ainsi que le coût des traitements et les facteurs influençant ce coût. Après cet examen, l'INESSS ne s'attend pas à ce que l'ajout d'une indication reconnue à Renflexis<sup>MC</sup> ait sur 3 ans une incidence supérieure à 10 M\$ sur le budget de la RAMQ. Comme fixé par les modalités de sa mesure temporaire d'allègement des évaluations scientifiques économiques ([Avis aux fabricants, 2023](#)), il n'a pas réalisé d'analyse d'impact budgétaire.

Toutefois, l'INESSS tient à souligner qu'en pratique clinique, l'infliximab est la thérapie privilégiée pour la majorité des enfants présentant une atteinte grave. D'après les données de facturations de la RAMQ, il est estimé qu'environ 11 enfants atteints de colite ulcéreuse ont actuellement accès à l'infliximab par le biais de la mesure du patient d'exception. Il est également à noter que l'utilisation de l'adalimumab en pratique clinique est faible.

#### **CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI**

Il est recommandé au ministre d'ajouter une indication reconnue à l'infliximab sur les listes des médicaments pour le traitement de la colite ulcéreuse d'intensité modérée à grave chez l'enfant. Cet avis repose sur les éléments suivants :

- L'infliximab semble efficace pour induire et maintenir une rémission clinique chez des enfants atteints de colite ulcéreuse d'intensité modérée à grave.
- L'infliximab est généralement bien toléré.

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

- Les lignes directrices européennes recommandent l’infliximab en 1<sup>re</sup> intention de traitement chez les enfants atteints de colite ulcéreuse d’intensité grave.
- Les cliniciens consultés utilisent depuis de nombreuses années en pratique clinique l’infliximab pour traiter la colite ulcéreuse modérée à grave chez les enfants et ils témoignent de son efficacité et de son innocuité chez cette population.
- L’adalimumab est le seul agent biologique qui figure actuellement sur les listes pour le traitement de la colite ulcéreuse en pédiatrie. L’inscription de l’infliximab comblerait un besoin de santé.
- Le prix de vente garanti d’une fiole de 100 mg de Renflexis<sup>MC</sup> est de 493 \$. Son coût d’acquisition annuel est globalement inférieur à celui des versions biosimilaires d’adalimumab.
- En l’absence de données valides comparant l’efficacité et l’innocuité relative entre ces 2 traitements, l’efficacité de l’infliximab ne peut être évaluée pour cette indication.
- À défaut de données cliniques comparatives, les coûts de traitement sur 3 ans de Renflexis<sup>MC</sup> et des biosimilaires d’adalimumab sont présentés. Il en ressort que, sur 3 ans, le coût de traitement par Renflexis<sup>MC</sup> est inférieur à celui de l’adalimumab selon la posologie des monographies de produit (< 40 kg : différentiel de -13 948 \$ à -24 422 \$; ≥ 40 kg : différentiel de -38 878 \$ à -52 660 \$).
- Advenant que les doses de l’infliximab (Renflexis<sup>MC</sup>) soient intensifiées en pratique clinique au-delà de la posologie recommandée dans la monographie de produit, des coûts plus élevés pour Renflexis<sup>MC</sup> seraient à prévoir, mais ils resteraient globalement inférieurs aux coûts intensifiés des biosimilaires de l’adalimumab (< 40 kg : différentiel de +8 926 \$ à -53 146 \$; ≥ 40 kg : différentiel de -15 857 \$ à -110 009 \$).
- L’INESSS n’a pas réalisé d’analyse d’impact budgétaire, puisqu’il ne s’attend pas à ce que l’ajout d’une indication reconnue à Renflexis<sup>MC</sup> ait sur 3 ans une incidence excédant 10 M\$ sur le budget de la RAMQ.

#### PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Benchimol EI, Kaplan GG, Otley AR, et coll.** Rural and urban residence during early life is associated with risk of inflammatory bowel disease: a population-based inception and birth cohort study. *Am J Gastroenterol* 2017;112(9):1412-22.
- **Coward S, Clement F, et coll.** A29 The rising prevalence of inflammatory bowel disease in Canada: Analysing the past to predict the future. *J Can Assoc Gastroenterol*. 2018;1(Suppl 2):47–8.
- **Day AS, Ledder O, Leach ST, et coll.** Crohn’s and colitis in children and adolescents. *World J Gastroenterol* 2012;18(41):5862-9.
- **Hyams J, Damaraju L, Blank M, et coll.** Induction and maintenance therapy with infliximab for children with moderate to severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10(4):391-9.e1.
- **Kaplan GG, Bernstein CN, et coll.** The Impact of inflammatory bowel disease in Canada 2018: Epidemiology. *J Can Assoc Gastroenterol*. 2019;2(Suppl 1):S6-S16.
- **Kaplan GG, Ng SC.** Understanding and preventing the global increase of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2017;152(2):313-321.e2.
- **Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, et coll.** Management of paediatric ulcerative colitis, part 1: ambulatory care-an evidence-based guideline from european crohn's and colitis organization and european society of paediatric gastroenterology, hepatology and nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;67(2):257-291.

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

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

**RYLAZE<sup>MC</sup>**

***Leucémie lymphoblastique aiguë et lymphome lymphoblastique***

**Avis transmis au ministre en novembre 2023**

**Marque de commerce :** Rylaze

**Dénomination commune :** Crisantaspase recombinante

**Fabricant :** Jazz

**Forme :** Solution pour injection intramusculaire

**Teneur :** 20 mg/ml (0,5 ml)

**Inscription – Avec conditions**

---

**RECOMMANDATION**

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Rylaze<sup>MC</sup> sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) ou du lymphome lymphoblastique (LLB), si les conditions suivantes sont respectées.

**Conditions**

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

**Indication reconnue**

- ◆ En association avec une polychimiothérapie, pour le traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) ou du lymphome lymphoblastique (LLB), chez les personnes qui ont développé une hypersensibilité à l'asparaginase dérivée d'*Escherichia coli*.

## **Évaluation**

*L'appréciation de la valeur globale tient compte des résultats obtenus grâce à diverses approches scientifiques et méthodologiques, telles la documentation scientifique, l'expérience et l'expertise des professionnels de la santé et autres experts, ainsi que l'expérience vécue des patients ou de leurs proches aidants. Dans les présents travaux, un comité consultatif constitué d'hémo-oncologues traitant les enfants et les adultes et d'un pharmacien, dont la pratique est axée notamment sur le traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë et du lymphome lymphoblastique, a été mis en place. Les membres de ce comité ont participé à l'appréciation des données afin de les contextualiser dans la pratique québécoise, et fait part de leurs savoirs expérientiels pour soutenir l'évaluation du produit par l'INESSS.*

**DESCRIPTION DU MÉDICAMENT**

La crisantaspase recombinante (asparaginase *Erwinia chrysanthemi* [recombinant]-rywn) est une L-asparaginase recombinante, produite au moyen de la plateforme d'expression de la bactérie

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

*Pseudomonas fluorescens* et constituée de la même séquence d'acides aminés que l'asparaginase native produite par la bactérie *Erwinia chrysanthemi*. Cette enzyme convertit la L-asparagine en acide aspartique et en ammoniac. Des niveaux insuffisants d'asparagine cellulaire conduisent à la réduction de la synthèse de l'ADN, de l'ARN et des protéines, à l'inhibition de la croissance cellulaire et, finalement, à l'activation des mécanismes de mort cellulaire apoptotique. Les cellules leucémiques n'expriment pas ou que peu l'asparagine synthétase. Par conséquent, elles sont incapables de synthétiser l'asparagine par elles-mêmes et dépendent de l'asparagine exogène pour assurer la synthèse des protéines et la croissance cellulaire. En hydrolysant l'asparagine en acide aspartique, la crisantaspase recombinante rend la cellule leucémique incapable d'utiliser les sources exogènes d'asparagine et induit ultimement son apoptose.

La crisantaspase recombinante s'administre par injection intramusculaire (I.M.) et est indiquée « comme élément d'une polychimiothérapie pour le traitement des patients adultes et pédiatriques, âgés de 1 an ou plus, atteints de leucémie aiguë lymphoblastique ou d'un lymphome lymphoblastique qui ont développé une hypersensibilité à l'asparaginase dérivée d'*E. coli*. »

#### CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

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

#### VALEUR THÉRAPEUTIQUE

##### Contexte de la maladie

La LLA est un cancer hématologique rare caractérisé par la prolifération anormale de cellules lymphoïdes immatures dans la moelle osseuse, le sang et d'autres sites extramédullaires (NCCN 2023). Elle touche les personnes de tous âges, mais survient plus fréquemment chez les jeunes enfants (Société canadienne du cancer 2023a). L'évolution de la maladie diffère selon les sous-types, établis notamment en fonction de l'immunophénotypage, des caractéristiques cytogénétiques et des marqueurs moléculaires (Hoelzer 2016). La survie diminue avec l'âge : la survie à 5 ans est de 89 % chez les enfants, 61 % chez les adolescents et les jeunes adultes (AJA), et 20 à 40 % chez les adultes avec les traitements actuels (NCCN). Le LLB correspond quant à lui à un sous-type rare de lymphome non hodgkinien touchant plus fréquemment les AJA. Il peut être considéré comme une leucémie, selon le nombre de régions de la moelle osseuse qui contiennent des lymphoblastes (il s'agit de LLA lorsque plus de 25 % des cellules de la moelle osseuse sont des lymphoblastes) (Société canadienne du cancer 2023b). La LLA et le LLB ont des présentations cliniques similaires et sont tous les 2 caractérisés par la prolifération rapide des lymphoblastes. Par conséquent, l'approche thérapeutique est généralement la même.

Le traitement de 1<sup>re</sup> intention de la LLA et du LLB est à visée curative. Il repose sur une polychimiothérapie divisée en plusieurs phases (induction, intensification ou consolidation et entretien), adaptée à l'âge du patient. L'objectif est d'obtenir une rémission hématologique complète afin de poursuivre la chimiothérapie sur une durée d'environ 2 ans ou de procéder à une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) lorsque la maladie est considérée à haut risque de récurrence. L'asparaginase est habituellement incorporée dans les phases d'induction et d'intensification ou de consolidation, en association avec d'autres antinéoplasiques. Il s'agit d'une composante clé du traitement de la LLA et du LLB depuis plusieurs années. L'administration de l'entièreté des doses planifiées est souhaitée par les cliniciens afin de préserver ce bénéfice. D'ailleurs, l'incapacité à y parvenir peut être considérée comme une indication de GCSH. Compte tenu de la meilleure tolérance aux traitements des patients pédiatriques,

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

les traitements qui leur sont administrés sont plus intensifs. Les AJA reçoivent habituellement un traitement inspiré des protocoles pédiatriques. Chez les adultes plus âgés, les protocoles offerts sont adaptés selon les comorbidités et la capacité du patient à tolérer les effets d'une déplétion prolongée d'asparagine (Hoelzer, NCCN). Enfin, la prise en charge de la maladie réfractaire ou récidivante requiert généralement de nouvelles thérapies, bien que certains centres de soins préconisent la réintroduction d'un protocole avec asparaginase, suivi d'une GCSH.

Depuis le retrait de Kidrolase<sup>MC</sup> (L-asparaginase native produite par la bactérie *Escherichia coli* [*E. coli*]), du marché canadien, 1 seule forme d'asparaginase est inscrite sur la *Liste des médicaments – Établissements*, soit la pegaspargase (Oncaspar<sup>MC</sup>, forme pégylée de la L-asparaginase native produite d'*E. coli*). Celle-ci permet une administration intraveineuse (I.V.) ou I.M. toutes les 2 à 3 semaines, selon le protocole de traitement choisi. La voie d'administration I.V. est celle favorisée au Québec. Les asparaginases dérivées d'*E. coli* sont susceptibles d'engendrer des réactions d'hypersensibilité chez jusqu'à 30 % des patients (Burke 2022, Hijiya 2016). Deux formes d'hypersensibilité sont reconnues : l'hypersensibilité clinique, qui cause des réactions allergiques diverses allant de l'urticaire à la réaction anaphylactique, et l'hypersensibilité immunologique, dite silencieuse (inactivation silencieuse). Celle-ci est plus rare et implique le développement d'anticorps anti-asparaginase, mais ce, sans symptôme apparent. Les réactions d'hypersensibilité représentent l'une des principales raisons d'arrêt du traitement ou de changement de formulation d'asparaginase (Burke, Lanvers-Kaminsky 2017, Hijiya). En effet, dans l'éventualité où une hypersensibilité de grade 3 ou 4 survient, ou en présence d'une inactivation silencieuse, le passage à une asparaginase non dérivée d'*E. Coli* est préconisé.

Erwinase<sup>MC</sup> est une asparaginase produite par la bactérie *Erwinia chrysanthemi* (asparaginase *Erwinia chrysanthemi*) (Van der Sluis 2016) qui peut être administrée en cas d'hypersensibilité. Le régime posologique consiste en 1 administration 2 à 3 fois par semaine, selon le protocole, pendant 2 semaines, en remplacement de chaque dose de pegaspargase restante du plan de traitement. Les voies d'administration I.M. et I.V. sont utilisées au Québec. Erwinase<sup>MC</sup> a été retiré du marché canadien en 2021 et n'a jamais été évalué par l'INESSS, mais Santé Canada autorisait son importation exceptionnelle en raison d'une pénurie de niveau 3 (gouvernement du Canada 2023), autorisation toutefois retirée étant donné la commercialisation de Rylaze<sup>MC</sup>. Des difficultés d'approvisionnement ont été signalées à l'échelle mondiale dans les dernières années en raison de contraintes liées aux capacités de production compromettant la poursuite du traitement des patients.

Il est à noter que l'utilisation de l'asparaginase requiert également un suivi étroit du dosage de l'activité sérique de l'asparaginase (ASA), notamment afin de s'assurer du maintien du seuil minimal d'activité, essentiel au succès à long terme de la thérapie. La mesure de l'ASA constitue le meilleur indicateur de l'efficacité du traitement, et le maintien de l'activité enzymatique égale ou supérieure à un seuil de 0,1 UI/ml (nadir de l'ASA [NASA]) assure un bénéfice thérapeutique (INESSS 2018, Asselin 2015, Van der Sluis). La réalisation des dosages de l'ASA permet également de détecter les inactivations silencieuses (dans le cas d'un ASA < 0,1 UI/ml), qui ne se manifestent par aucun signe clinique.

### Besoin de santé

Étant donné qu'aucune asparaginase non dérivée d'*E. coli* n'est actuellement commercialisée au Canada et que l'asparaginase est une composante essentielle du traitement de la LLA et du LLB, il existe un besoin de nouvelles préparations d'asparaginase pouvant être offertes aux patients ayant développé une

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

hypersensibilité ou une inactivation silencieuse à l'asparaginase produite par *E. Coli*. Cette asparaginase doit être efficace et facilement accessible, afin d'assurer des soins équitables et un maintien de l'efficacité du traitement pour les personnes devant terminer un régime à base d'asparaginase.

### **Analyse des données**

Parmi les publications analysées, l'étude AALL1931 (Maese 2023) est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. De plus, l'INESSS a apprécié une comparaison indirecte non publiée, soumise par le fabricant.

#### Étude AALL1931

Il s'agit d'un essai de phase II/III, multicentrique, sans comparateur et sans insu, qui a pour but d'évaluer l'efficacité, par l'entremise de l'évaluation de l'activité enzymatique, et l'innocuité de la crisantaspase recombinante. La présente évaluation porte sur la partie A de l'étude, qui évalue la crisantaspase recombinante administrée par voie I.M. L'administration par voie I.V., qui fait l'objet de la partie B de l'étude, n'a pas été évaluée par Santé Canada et n'est donc pas abordée. La partie A de l'essai a été réalisée sur 167 patients ayant eu un diagnostic de LLA ou de LLB. Pour être admis, les patients devaient avoir présenté une réaction allergique de grade 3 ou plus à une asparaginase pégylée dérivée de l'*E. coli* ou avoir présenté une inactivation silencieuse à celle-ci. Ils devaient avoir minimalement 1 dose restante de pegaspargase prévue au protocole de traitement, et présenter une fonction hépatique adéquate. Les enfants, adolescents et adultes étaient admissibles. Par ailleurs, les patients présentant entre autres une LLA ou un LLB récidivant, ayant un antécédent de pancréatite de grade 3 ou plus, ou encore un antécédent d'événement hémorragique de grade 3 ou plus associé à l'asparaginase, étaient exclus de l'étude. De plus, les patients ne devaient pas avoir reçu antérieurement l'asparaginase *Erwinia chrysanthemi*, ni la crisantaspase recombinante.

Les patients ont été recrutés dans 3 cohortes pour recevoir la crisantaspase recombinante à différentes doses. La cohorte 1C est celle jugée d'intérêt pour l'évaluation de l'efficacité, puisque la posologie évaluée correspond à celle recommandée dans la monographie. Les 51 patients inclus dans cette cohorte ont reçu par voie I.M. la dose de 25 mg/m<sup>2</sup> les lundis et mercredis et de 50 mg/m<sup>2</sup> les vendredis, pour un total de 6 doses administrées sur une période de 2 semaines, en remplacement de chaque dose d'asparaginase pégylée restante prévue au protocole.

Le paramètre principal d'évaluation de l'efficacité est la proportion de patients maintenant un NASA de 0,1 UI/ml ou plus dans le dernier intervalle de 72 h du 1<sup>er</sup> cycle d'administration, afin d'évaluer la couverture d'ASA du vendredi au lundi. Le paramètre secondaire clé est la proportion de patients maintenant un NASA de 0,1 UI/ml ou plus dans le dernier intervalle de 48 h du 1<sup>er</sup> cycle d'administration, afin d'évaluer la couverture d'ASA du lundi au mercredi ou du mercredi au vendredi, selon le schéma d'administration du patient. Les paramètres d'évaluation principal et secondaire clé sont jugés atteints si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % est supérieure à 90 %. La caractérisation de la pharmacocinétique basée sur les ASA et l'innocuité sont également évaluées. Les analyses d'efficacité ont été réalisées chez les patients ayant reçu minimalement 1 dose de crisantaspase recombinante et ayant au moins 1 évaluation de NASA. Une analyse intermédiaire a été réalisée après que 51 patients de la cohorte 1C eurent terminé le 1<sup>er</sup> cycle d'administration de la crisantaspase recombinante, dont 49 patients inclus pour l'évaluation des paramètres d'efficacité. Les principaux résultats sont présentés dans le tableau suivant.

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

**Principaux résultats d'efficacité de la cohorte 1C de l'étude AALL1931 à l'analyse intermédiaire (Maese 2023)**

| Paramètre d'évaluation        |                                                                | Cohorte 1C <sup>a</sup><br>n = 49 | IC95 %                      |
|-------------------------------|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|
| Valeurs mesurées              | NASA ≥ 0,1 UI/ml dans le dernier intervalle de 72 h du cycle 1 | 89,8 %                            | 81,3 à 98,3 % <sup>b</sup>  |
|                               | NASA ≥ 0,1 UI/ml dans le dernier intervalle de 48 h du cycle 1 | 95,9 %                            | 90,4 à 100,0 % <sup>c</sup> |
| Valeurs simulées <sup>d</sup> | NASA ≥ 0,1 UI/ml dans le dernier intervalle de 72 h du cycle 1 | 92,1 %                            | 90,9 à 93,3 %               |
|                               | NASA ≥ 0,1 UI/ml dans le dernier intervalle de 48 h du cycle 1 | 93,8 %                            | 92,7 à 94,9 %               |

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; NASA : Nadir d'activité sérique de l'asparaginase; UI : Unité internationale.

- a Cohorte composée des patients ayant reçu la dose cible de 25 mg/m<sup>2</sup> les lundis et mercredis et 50 mg/m<sup>2</sup> les vendredis, à raison de 6 doses par cycle.
- b Le test d'hypothèse ne permet pas de rejeter l'hypothèse nulle pour l'évaluation du paramètre principal, puisque la borne inférieure de l'IC95 % est inférieure au seuil préétabli de 90 %.
- c La borne inférieure de l'IC95 % est supérieure au seuil préétabli de 90 %. Ce paramètre secondaire clé est exploratoire étant donné que le paramètre d'évaluation principal n'a pas été atteint.
- d Résultats du modèle pharmacocinétique du fabricant. Le modèle inclut 2 687 valeurs d'activité sérique de l'asparaginase (ASA) collectées chez 166 patients de l'étude AALL1931 et simule les valeurs d'ASA obtenues dans une population virtuelle composée de 2 000 patients âgés de 1 mois à 80 ans.

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

- Cette étude est de faible niveau de preuve. La qualité méthodologique est acceptable pour ce type d'essai, mais limitée par la présence de plusieurs biais. Le devis ouvert, le faible nombre de patients inclus pour la dose cible et l'absence de comparateur constituent des limites à l'appréciation des résultats. Toutefois, compte tenu du caractère objectif des paramètres d'évaluation principal et secondaire clé (NASA), le devis ouvert est jugé acceptable.
- L'utilisation des NASA comme paramètres principal et secondaire clé d'efficacité est jugée adéquate étant donné qu'il s'agit d'une mesure standard pour l'évaluation de l'efficacité des asparaginases dans les études cliniques. Selon les cliniciens consultés, la réalisation de cette mesure est également souhaitable en pratique clinique. L'objectif principal de l'essai, combiné à l'objectif secondaire clé, est de déterminer la capacité du traitement à maintenir la déplétion de l'asparagine durant le cycle, ce qui constitue l'objectif d'un traitement par asparaginase. L'ajout d'un paramètre d'efficacité, comme la survie sans événement, aurait cependant été souhaitable, bien que difficilement interprétable en l'absence de comparateur et compte tenu des nombreux facteurs confondants.
- L'argumentaire soutenant le choix de la valeur seuil de 90 % pour la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % pour les paramètres d'évaluation principal et secondaire clé est peu détaillé.

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

- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Dans la cohorte 1C, l'âge médian est de 12 ans (étendue 3 à 25 ans), 84 % des patients ont moins de 18 ans, 61 % sont de sexe masculin, 65 % sont Caucasiens, 90 % sont atteints d'une LLA et 10 %, d'un LLB. Avant l'admission dans l'étude, 86 % ont présenté une réaction d'hypersensibilité de grade 3 ou plus à la pegaspargase dérivée de l'*E. coli*, 2 % une inactivation silencieuse et 12 % une réaction allergique avec inactivation. L'asparaginase reçue antérieurement est Oncaspar<sup>MC</sup> en ce qui concerne tous les

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

patients. Les caractéristiques de la population totale à l'étude (n = 167) sont somme toute semblables à celles de la cohorte 1C.

- De l'avis des cliniciens consultés, la population étudiée est représentative de celle traitée au Québec. Notons que bien que l'étude ait inclus des patients de 1 à 25 ans uniquement, les cliniciens considèrent que les résultats sont tout de même transposables aux patients plus âgés.
- Faute de comparateur, il est difficile de déterminer l'efficacité relative de la crisantaspase recombinante par rapport aux autres asparaginases.

À l'analyse intermédiaire, les résultats montrent que près de 90 % des patients de la cohorte 1C ont obtenu un NASA à  $\geq 0,1$  UI/ml dans le dernier intervalle de 72 h du 1<sup>er</sup> cycle de traitement. L'hypothèse nulle ne peut être rejetée, puisque la borne inférieure de l'IC95 % est inférieure à 90 %. Toutefois, selon le modèle pharmacocinétique du fabricant, qui inclut 2687 valeurs d'ASA collectées chez 166 patients à l'étude et qui simule les valeurs d'ASA obtenues dans une population virtuelle composée de 2000 patients âgés de 1 mois à 80 ans, la proportion de patients atteignant cette cible avec la dose recommandée est prédite à 92,1 % (IC95 % 90,9 à 93,3 %). Les prédictions issues de ce modèle sont toutefois exploratoires. La plupart des patients maintiennent un NASA à  $\geq 0,1$  UI/ml dans le dernier intervalle de 48 h du 1<sup>er</sup> cycle de traitement, selon les valeurs mesurées dans l'étude et selon le modèle pharmacocinétique du fabricant.

En ce qui a trait à l'innocuité, les plus fréquents des effets indésirables considérés comme liés au traitement, hormis les toxicités hématologiques, sont les nausées (24,0 %), les vomissements (23,4 %), l'augmentation des ALT (14,4 %), la diminution de l'appétit (13,8 %), la fatigue (13,2 %), la douleur abdominale (10,2 %) et l'augmentation des AST (10,2 %). Dans l'étude, 12,6 % des patients ont présenté un effet indésirable lié à la crisantaspase recombinante et menant à l'arrêt du traitement. Certains effets indésirables d'intérêt connus des asparaginases ont également été évalués. Des réactions allergiques ont été observées chez 9,6 % des patients, ■ % d'entre eux ayant dû cesser le traitement. De plus, 7,2 % des patients ont présenté une pancréatite et 6,0 %, des événements de grade 3 ou plus menant à l'arrêt de la crisantaspase recombinante. Une toxicité hépatique liée au traitement a été observée chez 19,8 % des patients, une hypertriglycémie chez 7,2 % des patients et une thrombose chez 1,2 % des patients. En l'absence de comparateur et dans le contexte où la crisantaspase recombinante est administrée en concomitance avec la polychimiothérapie, il est difficile de déterminer le fardeau spécifique lié à ce médicament pour les patients. Somme toute, la toxicité de la crisantaspase recombinante semble acceptable et similaire à celle des autres asparaginases. Aucune analyse de la qualité de vie n'a été effectuée dans le cadre de l'étude AALL1931.

#### Comparaison indirecte

Le fabricant a soumis une comparaison indirecte non publiée ayant pour but de comparer l'efficacité de Rylaze<sup>MC</sup> à celle d'Erwinase<sup>MC</sup> chez les patients atteints de LLA ou de LLB. Cette comparaison indirecte présente de nombreuses limites. La comparaison étant non ancrée et non appariée, celle-ci est purement descriptive. Aucun facteur pronostique ni modificateur d'effet n'étant pris en compte par un appariement, un biais est introduit dans les estimations. Le devis ouvert des 2 études incluses dans la comparaison engendre un biais dans l'évaluation de l'innocuité. Par ailleurs, la durée médiane d'exposition à Rylaze<sup>MC</sup> est plus longue que dans le cas d'Erwinase<sup>MC</sup>, ce qui pourrait augmenter les chances de déceler des effets indésirables dans le 1<sup>er</sup> groupe. Toutefois, plusieurs patients du groupe Rylaze<sup>MC</sup> étaient toujours en traitement au moment de la clôture des données, ce qui peut conduire à une sous-estimation des effets

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

indésirables. Finalement, les résultats obtenus sont peu informatifs et les intervalles de confiance très larges limitent l'appréciation des résultats. En raison des limites susmentionnées, et puisqu'elle est jugée peu pertinente dans le contexte où Erwinase<sup>MC</sup> n'est pas commercialisé au Canada, cette comparaison indirecte n'est pas retenue.

### **Perspective du patient**

Au cours de l'évaluation de la crisantaspase recombinante, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de patient ou d'association de patients.

### **Perspective du clinicien**

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu 1 communication de cliniciens. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent aussi de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Selon les cliniciens, les asparaginases sont une composante clé du traitement de la LLA et du LLB. En 1<sup>re</sup> intention, tous les enfants atteints reçoivent l'asparaginase, tandis que les cliniciens estiment à 60 % la proportion d'adultes recevant un protocole contenant de l'asparaginase. En maladie récidivante ou réfractaire, la plupart des enfants recevront à nouveau une asparaginase. La majorité des patients adultes n'en recevra pas à ce stade de la maladie. La pegaspargase (Oncaspar<sup>MC</sup>) est l'asparaginase actuellement utilisée en pratique et celle-ci est administrée par perfusion I.V.

Les cliniciens consultés effectuent les dosages d'ASA de routine et sont d'avis que ceux-ci doivent être effectués chez tous les patients qui reçoivent une asparaginase dérivée d'*E. coli*. Le moment des prélèvements varie selon les protocoles utilisés et les centres. Ces dosages permettent principalement de s'assurer de l'effet thérapeutique de l'asparaginase, notamment en détectant les inactivations silencieuses. Le passage à une asparaginase non dérivée d'*E. coli* est nécessaire en présence d'une réaction d'hypersensibilité de grade 3 ou plus ou d'une inactivation silencieuse. En pratique, les cliniciens estiment à environ 10 % la proportion de patients devant passer à une asparaginase non dérivée d'*E. coli*. Chez ces patients, Erwinase<sup>MC</sup> était l'agent administré jusqu'à tout récemment. La posologie varie selon le protocole utilisé; certains favorisent une administration 2 fois par semaine, d'autres 3 fois par semaine. L'administration par voie I.M. est la plus fréquente, bien que la voie I.V. puisse être utilisée. L'accès à ce médicament est irrégulier; toutefois, les cliniciens consultés affirment que leurs patients ont pu recevoir leur traitement dans les dernières années. Considérant qu'Erwinase<sup>MC</sup> n'est pas commercialisé au Canada, une inquiétude est présente quant à l'accès et à la qualité du produit. Par ailleurs, certains centres ont également utilisé la crisantaspase recombinante depuis son homologation par Santé Canada, ou antérieurement par l'entremise d'essais cliniques. L'expérience des cliniciens concernant ce médicament, bien que limitée à peu de cas, est positive.

Les cliniciens considèrent le devis de l'étude AALL1931 comme acceptable. Considérant qu'une étude évaluant des paramètres de survie aurait été très difficile à réaliser, l'évaluation des paramètres de NASA est jugée adéquate. La cible de 0,1 UI/ml est bien appuyée par la littérature. Les résultats obtenus pour les paramètres principal et secondaire clé sont jugés cliniquement significatifs par les cliniciens. Ceux-ci ne sont pas préoccupés par le fait que la proportion de patients atteignant un NASA à 72 h est de 89,8 % et que la borne inférieure de l'intervalle de confiance n'atteint pas le seuil préétabli de 90 % au protocole. Ce résultat, combiné à la proportion de patients atteignant un NASA à 48 h de 95,9 %, est jugé similaire à

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

ceux obtenus avec les autres asparaginases. De plus, en l'absence d'une autre asparaginase non dérivée d'*E. coli* commercialisée au Canada, les résultats sont jugés satisfaisants.

Quant à l'innocuité, celle-ci est telle qu'attendue, selon les cliniciens. En effet, ils n'observent pas de signal en lien avec une innocuité plus ou moins favorable par rapport à Erwinase<sup>MC</sup> et aux asparaginases en général. Les patients atteints de LLA ou de LLB traités par polychimiothérapie sont très malades et peuvent présenter des toxicités en lien avec les différents agents prévus au protocole. Il est difficile de déterminer ce qui est directement attribuable à la crisantaspase recombinante, outre certains effets plus spécifiques aux asparaginases, notamment les thromboses et les pancréatites. Des cliniciens précisent que la fréquence des pancréatites dans l'étude est telle qu'attendue, tandis que la fréquence des thromboses est plus faible par rapport à ce qui est vu en pratique avec les asparaginases. Le taux d'arrêt de traitement est jugé plus élevé qu'attendu pour une asparaginase non dérivée d'*E. coli*. D'autre part, les cliniciens mentionnent que les adultes présentent habituellement davantage de toxicités aux asparaginases que les enfants. Le suivi des NASA après l'administration de la crisantaspase recombinante permettra de s'adapter selon l'exposition réelle des patients au médicament; des ajustements de doses à la baisse pourraient être effectués au besoin afin de favoriser une tolérance adéquate.

Globalement, l'étude AALL1931 suggère des résultats d'efficacité adéquats par l'évaluation des NASA, dont l'utilisation est bien appuyée par la littérature. Les résultats d'efficacité sont cliniquement significatifs et la toxicité est jugée telle qu'attendue pour une asparaginase. Ces données appuient l'utilisation de la crisantaspase recombinante en pratique clinique.

**En conclusion**, compte tenu de ce qui précède, l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique de la crisantaspase recombinante. Cet avis repose sur les éléments suivants :

- Les asparaginases sont une composante essentielle du traitement de la LLA et du LLB. Puisque certains patients développent une hypersensibilité ou une inactivation silencieuse à l'asparaginase dérivée d'*E. coli* utilisée en 1<sup>re</sup> intention, il est impératif d'avoir accès à une asparaginase présentant un profil immunologique différent pour ces patients.
- Erwinase<sup>MC</sup> est une asparaginase dérivée de la bactérie *Erwinia chrysanthemi* qui peut être utilisée dans ce contexte; toutefois, ce médicament n'est pas commercialisé au Canada. De plus, l'autorisation d'importation dont faisait l'objet Erwinase<sup>MC</sup> a été cessée étant donné la commercialisation récente de Rylaze<sup>MC</sup> au Canada.
- L'efficacité de la crisantaspase recombinante administrée par voie I.M. a été montrée par l'atteinte d'un seuil adéquat de NASA chez une proportion élevée de patients ayant reçu la dose recommandée. Les résultats obtenus sont cliniquement significatifs, selon les cliniciens consultés. Le suivi des NASA après l'administration de la crisantaspase recombinante permettra de s'adapter selon l'exposition réelle des patients au médicament, ce qui est rassurant.
- Selon les cliniciens consultés, le profil d'innocuité de la crisantaspase recombinante est acceptable et semble similaire à celui des autres asparaginases, bien qu'aucune donnée comparative de bonne qualité n'existe.
- Somme toute, la crisantaspase recombinante représente une option thérapeutique adéquate pour les patients atteints de LLA ou de LLB qui ont développé une hypersensibilité ou une inactivation silencieuse à une asparaginase dérivée d'*E. coli*. L'inscription de ce médicament permettrait d'uniformiser l'accès à une asparaginase non dérivée d'*E. coli* afin d'assurer des soins équitables pour les personnes devant recourir à un tel traitement, ce qui comblerait le besoin de santé.

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

## JUSTESSE DU PRIX

Le coût d'acquisition de Rylaze<sup>MC</sup> se trouve dans le tableau suivant.

### Coût d'acquisition de Rylaze<sup>MC</sup>

| Médicament                                                         | Posologie considérée <sup>a</sup>                                                                                                                                              | Prix unitaire <sup>b</sup>             | Coût d'acquisition du traitement par dose de pegaspargase remplacée <sup>c</sup> |
|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| Crisantaspase recombinante, Sol. Inj. I.M.<br>Rylaze <sup>MC</sup> | 25 mg/m <sup>2</sup> le lundi et le mercredi, puis 50 mg/m <sup>2</sup> le vendredi, de façon à administrer 6 doses au total pour remplacer chaque dose de pegaspargase prévue | 1091,91 \$/fiolle de 20 mg/ml (0,5 ml) | Population pédiatrique :<br>26 206 \$<br>Population adulte :<br>43 676 \$        |

Sol. Inj. I.M. : Solution pour injection intramusculaire.

a La posologie considérée est celle recommandée dans la monographie de produit.

b Il s'agit du prix de vente garanti soumis par le fabricant.

c Ce calcul tient compte d'une utilisation parfaite des médicaments. Ce coût est calculé pour un adulte de 1,85 m<sup>2</sup> de surface corporelle et un enfant de 1,07 m<sup>2</sup> de surface corporelle. Le coût inclut les pertes de médicament; il exclut toutefois le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

À titre informatif, l'asparaginase *Erwinia chrysanthemi* n'est plus commercialisée au Canada depuis 2021. De plus, l'autorisation d'importation dont ce médicament faisait l'objet a été cessée étant donné la commercialisation récente de la crisantaspase recombinante au Canada. Il s'agit de la seule option pour les patients qui développent une hypersensibilité à l'asparaginase dérivée d'*E. Coli*. À titre indicatif, son prix est de ■■■ \$ par fiole de 10 000 UI, ce qui correspond au prix payé par le ■■■■ en 2023.

### RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

L'analyse soumise par le fabricant a entre autres pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) de la crisantaspase recombinante comparativement à l'asparaginase *Erwinia chrysanthemi*, et aux meilleurs soins de soutien pour le traitement de la LLA ou du LLB, chez les personnes de 1 an ou plus qui ont développé une hypersensibilité à l'asparaginase dérivée d'*E. coli*. Selon l'INESSS, cette analyse ne peut être retenue, puisque les principaux intrants cliniques reposent sur la comparaison indirecte précitée, laquelle n'a pas été retenue en raison des limites méthodologiques importantes soulevées.

Selon l'INESSS, l'asparaginase *Erwinia chrysanthemi* représente le seul comparateur à considérer, puisque la crisantaspase recombinante viendrait la remplacer en pratique clinique. Étant donné que l'efficacité d'Erwinase<sup>MC</sup> n'a jamais été évaluée et que l'analyse pharmacoéconomique soumise par le fabricant ne peut être retenue, l'INESSS n'est pas en mesure de se prononcer sur l'efficacité de Rylaze<sup>MC</sup> comparativement à celui-ci. Dans ce contexte, leurs coûts de traitement sont présentés à titre informatif.

Il en ressort que le remplacement de 1 dose de pegaspargase par la crisantaspase recombinante plutôt que par l'asparaginase *Erwinia chrysanthemi* constitue une option plus coûteuse (+■■■ \$ pour les enfants et +■■■ \$ pour les adultes). En retenant la posologie de 2 doses par semaine pour l'asparaginase *Erwinia chrysanthemi*, cette différence est de +■■■ \$ et +■■■ \$ pour les populations pédiatrique et adulte, respectivement.

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

Il convient toutefois de rappeler que, faute de données cliniques comparatives entre la crisantaspase recombinante et l'asparaginase *Erwinia chrysanthemi* et du fait que l'INESSS n'a jamais procédé à l'évaluation de ce traitement, il n'est pas possible de conclure sur l'efficacité de Rylaze<sup>MC</sup>. Notons également que le coût d'acquisition de Rylaze<sup>MC</sup> est élevé comparativement à ce qui était jusqu'à récemment déboursé par le système de santé pour Erwinase<sup>MC</sup>. L'INESSS est d'avis que les établissements de santé ne devraient pas payer pour la crisantaspase recombinante un prix plus élevé que celui qui était payé pour l'asparaginase *Erwinia chrysanthemi*.

#### **CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX, ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES**

La crisantaspase recombinante s'administre 3 fois par semaine pour un total de 6 doses I.M. sur 2 semaines, en remplacement de chaque dose de pegaspargase restante prévue au protocole du patient. Erwinase<sup>MC</sup> est administré à raison de 2 ou 3 fois par semaine pendant 2 semaines, selon le protocole, en remplacement de chaque dose de pegaspargase restante au protocole du patient. Cela pourrait donc conduire à une administration plus fréquente de Rylaze<sup>MC</sup> par rapport à Erwinase<sup>MC</sup> pour certains patients. Toutefois, de l'avis des cliniciens consultés, faute d'autre option, il demeure évident que Rylaze<sup>MC</sup> sera utilisé nonobstant ce désavantage. Toutes les formulations d'asparaginases, dont la crisantaspase recombinante, doivent être administrées à l'hôpital étant donné la voie d'administration et le risque de réaction allergique associé à ces médicaments. La crisantaspase recombinante est fournie sous forme de solution pour injection I.M. prête pour la mise en seringue, en comparaison d'Erwinase<sup>MC</sup> qui nécessite une dilution, étape supplémentaire avant la mise en seringue. Par ailleurs, par rapport à une administration d'Erwinase<sup>MC</sup> I.M. 3 fois par semaine pendant 2 semaines, l'impact de l'utilisation de Rylaze<sup>MC</sup> administré à la même fréquence sur le suivi médical, les suivis de laboratoire sanguins, la thérapie de soutien et le temps de chaise serait vraisemblablement nul.

Par ailleurs, Erwinase<sup>MC</sup> n'étant plus commercialisé au Canada depuis 2021, son accès était limité à une importation exceptionnelle autorisée par Santé Canada qui n'est plus en vigueur. Les ruptures de stock et les difficultés d'approvisionnement constituent des problèmes importants. De plus, dans le contexte où Rylaze<sup>MC</sup> est commercialisé au Canada, Santé Canada ne prévoit pas d'autoriser l'importation de quantités supplémentaires d'Erwinase<sup>MC</sup>. Finalement, le procédé de fabrication de Rylaze<sup>MC</sup> est plus fiable et permet la production d'une plus grande quantité du médicament, par rapport au procédé utilisé pour Erwinase<sup>MC</sup> (Maese 2021). Ceci permettrait d'assurer un accès stable au médicament pour les patients québécois.

#### **Analyse d'impact budgétaire**

Un examen sommaire de l'analyse d'impact budgétaire fournie par le fabricant a été effectué. Au cours de celui-ci, des analyses de sensibilités ont été réalisées sur les valeurs et paramètres ayant une incidence sur la population admissible au traitement, le marché et les parts de marché, ainsi que le coût des traitements et les facteurs influençant ce coût. Après cet examen, l'INESSS ne s'attend pas à ce que l'inscription de la crisantaspase recombinante ait sur 3 ans une incidence supérieure à 10 M\$ sur le budget des établissements de santé. Comme fixé par les modalités de sa mesure temporaire d'allègement des évaluations scientifiques économiques ([Avis aux fabricants, 2023](#)), il n'a pas réalisé d'analyse d'impact budgétaire.

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

## CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

Il est recommandé au ministre d'inscrire Rylaze<sup>MC</sup> sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) et du lymphome lymphoblastique (LLB). Cet avis repose sur les éléments suivants :

- Les asparaginases sont une composante essentielle du traitement de la LLA et du LLB. Certains patients développent une hypersensibilité ou une inactivation silencieuse à l'asparaginase dérivée de l'*E. coli* utilisée en 1<sup>re</sup> intention, ce qui empêche la poursuite du traitement.
- Erwinase<sup>MC</sup> était l'asparaginase utilisée dans ce contexte jusqu'à présent, mais elle n'est plus commercialisée au Canada. L'autorisation exceptionnelle d'importation dont elle faisait l'objet n'est plus en vigueur. Il est donc impératif d'avoir accès à une autre asparaginase non dérivée d'*E. coli* pour ces patients.
- L'efficacité de la crisantaspase recombinante administrée par voie I.M. a été montrée par l'atteinte d'un seuil adéquat de NASA chez une proportion élevée de patients ayant reçu la dose recommandée. Son profil d'innocuité est acceptable.
- Le prix soumis de 1 fiole de 20 mg/ml (0,5 ml) de crisantaspase recombinante est de 1091,91 \$. Son coût d'acquisition moyen par dose de pegaspargase remplacée est de 26 206 \$ pour la population pédiatrique et de 43 676 \$ pour la population adulte.
- Le coût de traitement par la crisantaspase recombinante est supérieur à celui concernant l'asparaginase *Erwinia chrysanthemi*. Notons que l'INESSS n'ayant jamais procédé à l'évaluation de ce comparateur, il ne peut se prononcer sur l'efficacité de la crisantaspase recombinante par rapport à celui-ci et la présentation des coûts est à titre informatif seulement. Il juge toutefois qu'une atténuation du fardeau économique est justifiée, puisque l'efficacité de l'asparaginase *Erwinia chrysanthemi* est inconnue.
- L'INESSS n'a pas réalisé d'analyse d'impact budgétaire, puisqu'il ne s'attend pas à ce que l'inscription de la crisantaspase recombinante ait sur 3 ans une incidence excédant 10 M\$ sur le budget des établissements de santé.
- Somme toute, la crisantaspase recombinante représente une option thérapeutique adéquate pour les patients atteints de LLA ou de LLB qui ont développé une hypersensibilité ou une inactivation silencieuse à une asparaginase dérivée d'*E. coli*. L'inscription de ce médicament permettrait d'uniformiser l'accès à une asparaginase non dérivée d'*E. coli* afin d'assurer des soins équitables pour les personnes devant recourir à un tel traitement, ce qui comblerait le besoin de santé.

## PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- Asselin B et Rizzari C. Asparaginase pharmacokinetics and implications of therapeutic drug monitoring. *Leuk Lymphoma* 2015;56(8):2273-80.
- Burke MJ et Zalewska-Szewczyk B. Hypersensitivity reactions to asparaginase therapy in acute lymphoblastic leukemia: immunology and clinical consequences. *Future Oncol* 2022;18(10):1285-99.
- Gouvernement du Canada. Liste des drogues destinées aux importations et aux ventes exceptionnelles. [En ligne. Page consultée le 9 novembre 2023] Disponible à : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/penuries-medicaments/liste.html>
- Hijiya N et van der Sluis IM. Asparaginase-associated toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2016;57(4):748-57.
- Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, et coll. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016;27(suppl 5):v69-v82.

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

- **National Comprehensive Cancer Network.** NCCN clinical practice guidelines in oncology: Leucémie aiguë lymphoblastique. Version 2.2023. 2023: 148 p.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Mesure de l'activité de la L-asparaginase. Québec. Qc : INESSS 2018. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Analyse\\_biomedicale/Juin\\_2018/INESSS\\_Avis\\_Mesure-de-activite-de-la-L-Asparaginase.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Analyse_biomedicale/Juin_2018/INESSS_Avis_Mesure-de-activite-de-la-L-Asparaginase.pdf)
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Oncaspar<sup>MC</sup>, Leucémie lymphoblastique aiguë. Québec, QC : INESSS 2023. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/F%C3%A9vrier\\_2023/Oncaspar\\_2023\\_01.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/F%C3%A9vrier_2023/Oncaspar_2023_01.pdf)
- **Lanvers-Kaminsky C.** Asparaginase pharmacology: Challenges still to be faced. *Cancer Chemother Pharmacol* 2017;79(3):439-50.
- **Maese L, Loh ML, Choi MR, et coll.** Recombinant Erwinia asparaginase (JZP458) in acute lymphoblastic leukemia: results from the phase 2/3 AALL1931 study. *Blood* 2023;141(7):704-12.
- **Maese L, Rizzari C, Coleman R, et coll.** Can recombinant technology address asparaginase *Erwinia chrysanthemi* shortages? *Pediatr Blood Cancer*. 2021:e29169. DOI : <https://doi.org/10.1002/pbc.29169>
- **Société canadienne du cancer.** Information sur le cancer : Leucémie aiguë lymphoblastique. [En ligne. Page consultée le 13 septembre 2023a] Disponible à : <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/acute-lymphoblastic-leukemia-all/what-is-acute-lymphoblastic-leukemia>
- **Société canadienne du cancer.** Information sur le cancer : Lymphome lymphoblastique [En ligne. Page consultée le 13 septembre 2023b] Disponible à : [https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/non-hodgkin-lymphoma/what-is-non-hodgkin-lymphoma/lymphoblastic-lymphoma#:~:text=Le%20lymphome%20lymphoblastique%20\(LLB\)%20est,affecter%20les%20personnes%20plus%20%C3%A2g%C3%A9es.](https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/non-hodgkin-lymphoma/what-is-non-hodgkin-lymphoma/lymphoblastic-lymphoma#:~:text=Le%20lymphome%20lymphoblastique%20(LLB)%20est,affecter%20les%20personnes%20plus%20%C3%A2g%C3%A9es.)
- **Van der Sluis IM, Vrooman LM, Pieters R, et coll.** Consensus expert recommendations for identification and management of asparaginase hypersensitivity and silent inactivation. *Haematologica* 2016;101(3):279-85.

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

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

## **RYMTI<sup>MC</sup>**

***Traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite psoriasique, de la spondylarthrite ankylosante, de l'arthrite idiopathique juvénile polyarticulaire et du psoriasis en plaques***

**Avis transmis au ministre en novembre 2023**

**Marque de commerce :** Rymti

**Dénomination commune :** Étanercept

**Fabricant :** Lupin

**Forme :** Solution injectable sous-cutanée (seringue, stylo)

**Teneurs :** 50 mg/ml (1 ml) et 50 mg/ml (0,5 ml)

### **Inscription – Avec conditions**

---

#### **RECOMMANDATION**

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Rymti<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite psoriasique, de la spondylarthrite ankylosante, de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et du psoriasis en plaques, si les conditions suivantes sont respectées.

#### **Conditions**

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

#### **Indications reconnues**

Il s'agit des mêmes libellés que ceux qui figurent sur les listes en ce qui concerne l'étanercept pour les indications visées.

## **Évaluation**

#### **DESCRIPTION DU MÉDICAMENT ET VALEUR THÉRAPEUTIQUE**

Rymti<sup>MC</sup> est un médicament biosimilaire de l'étanercept, dont le produit de référence est Enbrel<sup>MC</sup>. L'étanercept est un immunomodulateur qui inhibe l'activité du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF $\alpha$ ), cytokine pro-inflammatoire. Rymti<sup>MC</sup> est approuvé par Santé Canada pour les mêmes indications que le produit de référence. Deux autres médicaments biosimilaires de l'étanercept, Erelzi<sup>MC</sup> et Brenzys<sup>MC</sup>, sont actuellement inscrits dans la section des médicaments d'exception, pour toutes les indications visées par la présente évaluation. Il s'agit de la 1<sup>re</sup> évaluation de la seringue et du stylo 50 mg/ml (1 ml) et 50 mg/ml (0,5 ml) de Rymti<sup>MC</sup> par l'INESSS. L'avis de conformité de Santé Canada vient confirmer que Rymti<sup>MC</sup> et Enbrel<sup>MC</sup> sont similaires sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les 2 produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité.

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

Un tableau récapitulatif des différentes formulations d'étanercept se trouve en annexe.

Sur la base de ces éléments, la valeur thérapeutique de Rymti<sup>MC</sup> à la teneur de 50 mg/ml est reconnue.

#### JUSTESSE DU PRIX, RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ, CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX, ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES

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

| Marque de commerce<br>forme, fabricant                        | Présentation/Teneur/Format                                                               | Prix unitaire (\$) <sup>a</sup>     | Différence de prix<br>entre Rymti <sup>MC</sup> et ses<br>comparateurs (%) |
|---------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Rymti <sup>MC</sup><br>Sol. Inj. S.C., Lupin                  | Seringue de 50 mg/ml (0,5 ml)<br>Seringue de 50 mg/ml (1 ml)<br>Stylo de 50 mg/ml (1 ml) | 120,50 \$<br>241,00 \$<br>241,00 \$ | s. o.                                                                      |
| COMPARATEUR (ÉTANERCEPT)                                      |                                                                                          |                                     |                                                                            |
| Brenzys <sup>MC</sup><br>Sol. Inj. S.C., Organon              | Seringue de 50 mg/ml (1 ml)<br>Stylo de 50 mg/ml (1 ml)                                  | 241,00 \$<br>241,00 \$              | 0 %                                                                        |
| Erelzi <sup>MC</sup><br>Sol. Inj. S.C., Sandoz                | Seringue de 50 mg/ml (0,5 ml)<br>Seringue de 50 mg/ml (1 ml)                             | 120,50 \$<br>241,00 \$              | 0 %                                                                        |
| Erelzi SensoReady <sup>MC</sup> Pen<br>Sol. Inj. S.C., Sandoz | Stylo de 50 mg/ml (1 ml)                                                                 | 241,00 \$                           | 0 %                                                                        |

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

a Ces prix proviennent des prix de vente garantis soumis par le fabricant et de ceux de la *Liste des médicaments* (novembre 2023).

#### CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

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

- L'avis de conformité émis par Santé Canada confirme que Rymti<sup>MC</sup> et Enbrel<sup>MC</sup> sont similaires sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les 2 produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité.
- Le remboursement de Rymti<sup>MC</sup> devrait permettre au régime général d'assurance médicaments ou aux établissements de santé de dégager des économies ou, à tout le moins, se faire à coût nul, et ce, en considérant les rabais ou ristournes confidentiels des ententes d'inscription en vigueur.

#### INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

##### Élargissement de l'indication de l'étanercept au psoriasis modéré :

En février 2020, l'INESSS a transmis au ministre une recommandation pour la modification des indications reconnues sur les listes des médicaments des agents biologiques indiqués pour le traitement du psoriasis en plaques, dont Enbrel<sup>MC</sup> et Enbrel SureClick<sup>MC</sup> ([INESSS 2020](#)). Il avait été recommandé de modifier l'indication de paiement afin d'élargir l'accès aux patients atteints de la forme modérée de psoriasis en plaques, à certaines conditions. Le ministre ayant sursis à sa décision, advenant la modification de cette décision, la recommandation s'appliquerait aux médicaments biosimilaires d'étanercept. L'indication de paiement du médicament biosimilaire à l'étude deviendrait la suivante :

- ♦ pour le traitement des personnes atteintes d'une forme **modérée à grave** de psoriasis en plaques chronique :

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

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

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

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

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

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

#### PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Immunex Corporation.** Enbrel<sup>MC</sup>. Monographie du produit. 2021/03/19. Disponible à : [https://pdf.hres.ca/dpd\\_pm/00061222.PDF](https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00061222.PDF)
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Agents biologiques – Psoriasis en plaques. Québec, Qc : INESSS 2020. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Mars\\_2020/Agents\\_biologiques\\_2020\\_02.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Mars_2020/Agents_biologiques_2020_02.pdf)

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

- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)**, Brenzys<sup>MC</sup> – Indications diverses. Québec, Qc : INESSS 2014. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Octobre\\_2020/Brenzys\\_2020\\_09.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Octobre_2020/Brenzys_2020_09.pdf)
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)**, Erelzi<sup>MC</sup>, – Psoriasis en plaques. Québec, Qc : INESSS 2020. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Aout\\_2020/Erelzi\\_Pso\\_2020\\_07.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Aout_2020/Erelzi_Pso_2020_07.pdf)
- **Lupin Pharma Canada Ltd. Rymti<sup>MC</sup>**. Monographie de produit. 2023/08/22. Disponible à : [https://pdf.hres.ca/dpd\\_pm/00068478.PDF](https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00068478.PDF)

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

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

**Annexe : Tableau récapitulatif des médicaments biosimilaires d'étanercept évalués par l'INESSS  
(novembre 2023)**

|                                                        | Produit de référence                   |       | Médicaments biosimilaires                |                                        |                                          |       |                                           |       |
|--------------------------------------------------------|----------------------------------------|-------|------------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------|-------|-------------------------------------------|-------|
| Marque de commerce                                     | Enbrel <sup>MC</sup>                   |       | Erelzi <sup>MC</sup>                     |                                        | Brenzys <sup>MC</sup>                    |       | Rymti <sup>MC</sup>                       |       |
| Fabricant                                              | Amgen                                  |       | Sandoz                                   |                                        | Organon                                  |       | Lupin                                     |       |
| Formats                                                |                                        |       |                                          |                                        |                                          |       |                                           |       |
| Présentation                                           | Seringue préremplie                    | Stylo | Seringue préremplie                      | Stylo<br>SensioReady <sup>MC</sup> Pen | Seringue préremplie                      | Stylo | Seringue préremplie                       | Stylo |
| 50 mg/0,5 ml                                           |                                        |       | ✓                                        |                                        |                                          |       | ✓                                         |       |
| 50 mg/1 ml                                             | ✓                                      | ✓     | ✓                                        | ✓                                      | ✓                                        | ✓     | ✓                                         | ✓     |
| Indications de paiement évaluées                       |                                        |       |                                          |                                        |                                          |       |                                           |       |
|                                                        | APso; SA; PAR; PSO <sup>a</sup> ; AJIp |       | APso; SA; PAR; PSO <sup>a</sup> ; AJIp   |                                        | APso; SA ; PAR ; PSO <sup>a</sup> ; AJIp |       | APso ; SA ; PAR ; PSO <sup>a</sup> ; AJIp |       |
| Présence de latex ou d'un dérivé du latex <sup>c</sup> |                                        |       |                                          |                                        |                                          |       |                                           |       |
|                                                        | Oui<br>(protecteur d'aiguille)         | Oui   | Non                                      |                                        | Non                                      |       | Non                                       |       |
| Formulation                                            |                                        |       |                                          |                                        |                                          |       |                                           |       |
|                                                        | Sans citrate                           |       | Avec citrate de sodium et acide citrique |                                        | Sans citrate                             |       | Avec citrate de sodium et acide citrique  |       |

AJIp : Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire; APso : Arthrite psoriasique; PAR : Polyarthrite rhumatoïde; PSO : Psoriasis en plaques; SA : Spondylarthrite ankylosante.

a    Forme pharmaceutique et indication non inscrite présentement sur les listes des médicaments (en sursis).

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

**Bleu pâle** : présentement à l'étude

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

**SOGROYA<sup>MC</sup>**

**Déficit en hormone de croissance**

**Avis transmis au ministre en novembre 2023**

**Marque de commerce :** Sogroya

**Dénomination commune :** Somapacitan

**Fabricant :** N.Nordisk

**Forme :** Solution pour injection sous-cutanée (stylo)

**Teneurs :** 3,3 mg/ml (1,5 ml), 6,7 mg/ml (1,5 ml) et 10 mg/ml (1,5 ml)

## **Refus d'inscription**

---

### **RECOMMANDATION**

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Sogroya<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments pour le traitement du retard de croissance dû à la sécrétion insuffisante d'hormone de croissance (GH, *growth hormone*) endogène, car la valeur thérapeutique n'est pas reconnue.

## **Évaluation**

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

### **DESCRIPTION DU MÉDICAMENT**

Sogroya<sup>MC</sup> (somapacitan) est une forme recombinante de GH humaine qui a été modifiée de façon à en prolonger la demi-vie et à en permettre l'usage hebdomadaire. Sogroya<sup>MC</sup> se présente sous la forme de stylos préremplis jetables à usage multiple et est notamment indiqué pour « le traitement de longue durée des enfants atteints d'un retard de croissance dû à une sécrétion insuffisante d'hormone de

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

croissance endogène (déficit en hormone de croissance [DHC]) ». D'autres préparations d'analogues de la GH (ou somatotrophines) pour injection sous-cutanée quotidienne approuvées pour cette indication figurent à la section des médicaments d'exception des listes, soit Genotropin<sup>MC</sup>, Humatrope<sup>MC</sup>, Norditropin<sup>MC</sup>, Nutropin<sup>MC</sup>, Omnitrope<sup>MC</sup> et Saizen<sup>MC</sup>. Un autre analogue de la GH pour administration hebdomadaire, le somatogon (Ngenla<sup>MC</sup>), a été évalué par l'INESSS; ce dernier n'est toutefois pas inscrit sur les listes puisque sa valeur thérapeutique n'a pas été reconnue ([INESSS 2022](#) et [2023](#)).

## CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

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

## VALEUR THÉRAPEUTIQUE

### Contexte de la maladie

Le déficit en GH (GHD, *growth hormone deficiency*) est une maladie rare qui figure parmi les nombreuses causes de retard de croissance chez l'enfant. Il est caractérisé par l'incapacité de l'hypophyse à produire cette hormone en quantité suffisante pour qu'elle puisse accomplir ses fonctions métaboliques et assurer la croissance normale de l'enfant. Il est attribuable à une anomalie de l'axe hypothalamo-hypophysaire causée par l'atteinte de l'une ou l'autre de ses structures. Cette atteinte peut être congénitale ou acquise à la suite d'une maladie, d'un traumatisme, d'une chimiothérapie ou d'une tumeur maligne. Chez certains patients, la cause sous-jacente exacte ne peut être déterminée : il s'agit d'un GHD idiopathique (Hage 2021, Ranke 2021). Lorsque c'est le cas, le diagnostic repose sur les résultats d'un test de stimulation de la GH. Au Canada, le diagnostic de GHD est généralement confirmé par l'obtention d'une concentration de GH  $\leq 7$  ng/ml, alors que dans d'autres pays, y compris les États-Unis, une valeur  $\leq 10$  ng/ml est admise (Collett-Solberg 2019, Smyczyńska 2022). Chez les enfants, quelle qu'en soit l'étiologie, les signes cliniques et la prise en charge de la maladie restent les mêmes.

La prévalence mondiale du GHD est estimée à 4,9 sur 10 000 personnes (Agence européenne des médicaments [EMA] 2021). Les estimations de la prévalence du GHD pédiatrique sont rares et il n'y a pas de données épidémiologiques spécifiques au Canada. Cependant, comparativement à la population mondiale (y compris le Canada) d'enfants atteints d'un GHD idiopathique (75,5 %), ce diagnostic est moins fréquent au Canada (28 %) et la majorité des patients ont un déficit congénital ou acquis (Deal 2018).

Sans traitement, les enfants atteints de cette maladie sont de petite taille, ont une croissance lente, une maturation osseuse retardée, et, par conséquent, n'atteignent pas leur taille optimale. Les conséquences métaboliques du GHD rendent ces enfants vulnérables à la prise de poids, à une diminution de la force et de la masse musculaire, à un retard de maturation pubertaire et, dans le cas des très jeunes enfants, à des épisodes d'hypoglycémie parfois fréquents et difficiles à traiter. Les séquelles à long terme de cette maladie sont une diminution de la qualité de vie, l'ostéoporose, un profil lipidique anormal et un risque accru de maladies cardiovasculaires et de troubles psychologiques en raison de la stigmatisation (Hage 2021, Ranke 2021).

La norme actuelle de traitement des enfants atteints consiste à combler le déficit par l'apport exogène d'analogues de la GH, sous forme d'injections sous-cutanées quotidiennes. La sécrétion physiologique de GH suit un rythme pulsatile avec plusieurs pics de sécrétion durant la journée, mais aussi surtout la nuit, durant le sommeil (Tidblad 2021). L'apport de GH exogène a pour objectif de rétablir et de normaliser

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

l'activité de cette hormone et, chez les enfants, d'obtenir une vitesse de croissance satisfaisante sans encourir d'effet indésirable (Allen 2016).

La dose d'analogue de la GH devrait être individualisée et correspondre à la plus petite dose nécessaire à l'atteinte d'une vitesse de croissance acceptable (Collett-Solberg). La dose initiale d'analogue de la GH recommandée en pratique clinique varie selon les pays. Les lignes directrices américaines préconisent une dose initiale de 22 à 35 µg/kg/jour (Grimberg 2016) alors que celle recommandée par les sociétés savantes du Canada, du Japon et de la plupart des pays européens est de 25 µg/kg/jour (Collett-Solberg). La dose sélectionnée devrait être évaluée périodiquement et augmentée au besoin, selon la vitesse de croissance et les taux d'IGF-1, puisque ces derniers sont le reflet de la concentration et de l'activité de la GH (Collett-Solberg, Grimberg).

La dose de GH devrait être ajustée de façon à normaliser les taux d'IGF-1, afin qu'ils soient conformes aux valeurs de référence pour l'âge et le stade pubertaire, soit à un score d'écart-type (SDS) de 0. Considérant les fluctuations quotidiennes habituelles de cette hormone, des concentrations d'IGF-1 plus élevées sont tolérées, mais elles ne devraient pas dépasser +2 SDS par rapport aux valeurs de référence pour l'âge et le stade pubertaire (Collett-Solberg). Cela a pour but de réduire le risque de conséquences d'un surdosage chronique d'un analogue de la GH à moyen et long terme, tels des signes et symptômes de gigantisme ou d'acromégalie, ainsi que le risque de survenue de cancer ou d'autres complications, notamment cardiovasculaires (Orphanet 2007). À titre de référence, mentionnons que des taux d'IGF-1 supérieurs à +2,3 SDS correspondent au 99<sup>e</sup> percentile pour l'âge et le sexe (Ranke 2013).

Les lignes directrices portant sur le traitement par analogues de la GH pour usage quotidien ne font pas de distinction entre les diverses formulations ou marques de commerce offertes. Elles s'utilisent donc de façon interchangeable, sans ajustement de dose (Krysiak 2007). Ces recommandations ne peuvent s'appliquer à une préparation d'analogue de la GH pour injection hebdomadaire en raison des modifications apportées au principe actif (Christiansen 2016).

Une fois leur croissance terminée, certains patients devront poursuivre le traitement à l'âge adulte afin de réduire le risque de survenue de complications métaboliques et d'ostéoporose.

### **Besoin de santé**

Plusieurs préparations d'analogues de la somatotrophine indiquées pour le traitement des enfants présentant un retard de croissance dû à la sécrétion insuffisante de GH endogène figurent à la section des médicaments d'exception des listes. Ces préparations requièrent des injections quotidiennes; celles-ci sont généralement bien tolérées et ne nuisent pas à l'observance du traitement, qui est efficace et sécuritaire. L'arrivée de molécules permettant d'alléger la fréquence d'administration représenterait un ajout aux options déjà offertes et pourrait être attrayant pour certains patients.

### **Analyse des données**

Parmi les publications fournies, l'étude REAL 4 (Miller 2022) ainsi que les résultats à 1 an (Miller 2023) de sa phase de prolongation ont été retenus pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Les résultats d'un essai de phase II de recherche de dose, REAL 3 (Sävendahl 2020), ainsi que les résultats à 2 ans (Sävendahl 2023) et à 3 ans (Sävendahl 2023) de sa phase de prolongation, ont aussi été considérés. La comparaison indirecte visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de Sogroya<sup>MC</sup> par rapport à celles de

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

Ngenla<sup>MC</sup> n'a pas été retenue, puisque ce dernier ne figure pas sur les listes des médicaments et ne constitue donc pas un comparateur adéquat.

#### Étude REAL 4

Il s'agit d'un essai de phase III, multicentrique et à devis ouvert comprenant 2 phases. La 1<sup>re</sup> consiste en un essai à répartition aléatoire d'une durée de 1 an, durant lequel l'efficacité et l'innocuité de Sogroya<sup>MC</sup> ont été comparées à celles de Norditropin<sup>MC</sup>. La 2<sup>e</sup> est une phase de prolongation d'une durée de 3 ans, durant laquelle tous les patients ont reçu le traitement par Sogroya<sup>MC</sup>.

La publication de Miller (2022) rapporte les résultats de la 1<sup>re</sup> phase de l'étude REAL 4, dont l'objectif principal est de démontrer la non-infériorité de Sogroya<sup>MC</sup> par rapport à Norditropin<sup>MC</sup>. Elle regroupe 200 enfants prépubères atteints d'un GHD qui, pour être admis, devaient présenter les caractéristiques suivantes :

- Être âgé de 2,5 ans ou plus. L'âge maximum pour les garçons est de 11 ans et pour les filles, de 10 ans.
- Présenter un stade 1 à l'évaluation clinique du développement pubertaire selon Tanner (1976).
- Avoir un GHD confirmé par les résultats de 2 tests de provocation démontrant une concentration de GH de  $\leq 10$  ng/ml après stimulation.
- Avoir une taille de  $\leq -2$  SDS pour l'âge et le sexe.
- Avoir une vitesse de croissance annuelle inférieure au 25<sup>e</sup> percentile pour l'âge et le sexe.
- Avoir une concentration d'IGF-1 de  $\leq -1$  SDS pour l'âge et le sexe.
- N'avoir jamais fait l'essai d'un traitement somatotrope.

La répartition aléatoire a été effectuée selon un ratio de 2:1 pour Sogroya<sup>MC</sup> et Norditropin<sup>MC</sup> et avec stratification tenant notamment compte de la région d'où provenait le patient (Japon ou ailleurs au monde), du sexe, de l'âge chronologique ( $< 6$  ans ou  $\geq 6$  ans) et de la concentration initiale de GH ( $< 7$  ng/ml ou  $\geq 7$  ng/ml). Les patients ont été répartis pour recevoir Sogroya<sup>MC</sup>, à raison de 1 injection hebdomadaire de 0,16 mg/kg, au moment de leur choix, ou Norditropin<sup>MC</sup>, à la dose de 0,24 mg/kg par semaine répartie en 7 injections quotidiennes de 34 µg/kg/jour.

Le paramètre d'évaluation principal est la variation, par rapport aux valeurs initiales, de la vitesse de croissance annuelle en cm/année après 52 semaines. Le critère de non-infériorité est satisfait lorsque la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) pour la différence d'efficacité entre les traitements est supérieure à -1,8 cm/an. Les principaux résultats, obtenus après 52 semaines sur la population en intention de traiter, sont présentés dans le tableau suivant.

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

### Principaux résultats d'efficacité de l'étude REAL 4 (Miller 2022)

| Paramètre d'évaluation<br>Résultats après 52 semaines | Sogroya <sup>MC</sup><br>(n = 132) | Norditropin <sup>MC</sup><br>(n = 68) | Différence (IC95 %) <sup>a</sup> |
|-------------------------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------|
| Vitesse de croissance annuelle, cm/an                 | 11,2                               | 11,7                                  | -0,5 (-1,1 à 0,2) <sup>c</sup>   |
| SDS pour la taille <sup>b</sup>                       | 1,25                               | 1,30                                  | -0,05 (-0,18 à 0,08)             |
| SDS pour la vitesse de croissance <sup>b</sup>        | 8,05                               | 8,82                                  | -0,78 (-1,63 à 0,08)             |
| SDS pour la concentration d'IGF-1 <sup>b</sup>        | 2,36                               | 2,33                                  | 0,03 (-0,30 à 0,36)              |
| Maturation osseuse <sup>b,d</sup>                     | 0,06                               | 0,08                                  | -0,02 (-0,06 à 0,01)             |

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; IGF-1 : Facteur de croissance insulino-mimétique de type 1; SDS : Score d'écart-type.

a Différence de la moyenne des moindres carrés entre les groupes.

b Différence par rapport aux valeurs initiales.

c La non-infériorité est démontrée si la borne inférieure de l'IC95 % est supérieure à -1,8 cm/an.

d Rapport entre la variation de l'âge osseux et la variation de l'âge chronologique. L'âge osseux est évalué à partir de radiographies de la main et du poignet gauches, selon la méthode de Greulich-Pyle (Greulich et Pyle 1959).

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

- Il s'agit d'un essai de qualité méthodologique adéquate, bien qu'à devis ouvert.
- Les traitements assignés étaient connus des patients et des investigateurs, ce qui a pu influencer l'évaluation des paramètres subjectifs, telles l'innocuité et la qualité de vie. Toutefois, l'efficacité des traitements était évaluée par une mesure objective et pertinente, soit la vitesse de croissance annuelle, et le personnel chargé de mesurer la taille des patients est demeuré à l'insu des traitements.
- Les paramètres d'évaluation sont pertinents.
- La marge de non-infériorité sélectionnée pour l'analyse statistique du paramètre d'évaluation principal est appuyée d'une justification adéquate.
- Considérant qu'il s'agit d'une étude de non-infériorité, il aurait été souhaitable que l'analyse du paramètre d'évaluation principal porte sur la population *per protocole* (PP). Cependant, les résultats de l'analyse principale sont confirmés par ceux, non publiés, d'une analyse complémentaire PP que l'INESSS a pu consulter.
- L'objectif étant de comparer l'efficacité et l'innocuité de Sogroya<sup>MC</sup> à celles d'une autre préparation de somatotrophine, la durée de suivi est suffisamment longue. À l'exception d'un abandon dans le groupe Sogroya<sup>MC</sup>, tous les autres patients ont achevé la 1<sup>re</sup> phase de traitement.
- Norditropin<sup>MC</sup> est l'une des préparations de somatotrophine les plus utilisées au Québec. Il s'agit donc d'un traitement comparateur adéquat, d'autant plus que l'INESSS a déjà statué que l'efficacité et l'innocuité des différentes préparations de somatotrophine pour administration quotidienne étaient similaires (INESSS 2015).
- Les experts consultés notent que la dose de Norditropin<sup>MC</sup> employée dans l'étude, soit 0,24 mg/kg par semaine, est plus élevée que celle utilisée en pratique clinique au Québec. En effet, selon les données de la cohorte canadienne (Deal 2018) de l'étude internationale GeNeSIS, essai de suivi postcommercialisation des patients traités par Humatrope<sup>MC</sup>, la dose moyenne reçue par les patients canadiens atteints d'un GHD était de 0,18 mg/kg par semaine au début du traitement et de 0,19 mg/kg après un an.

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

- Les caractéristiques de base des patients sont bien détaillées. L'âge moyen des patients est de 6 ans environ, la majorité sont de sexe masculin (74,5 %) et la plupart sont d'origine caucasienne (57 %)

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

ou asiatique (37 %). Ils ont une vitesse de croissance initiale de 4,2 cm/an et 88 % d'entre eux sont atteints d'un GHD idiopathique.

- Les caractéristiques de base sont, pour la plupart, bien réparties entre les groupes, à l'exception de la proportion de patients asiatiques, qui est plus importante dans le groupe Norditropin<sup>MC</sup>, et du SDS pour la taille, qui est plus élevé dans le groupe Sogroya<sup>MC</sup>. Puisque le critère de non-infériorité repose sur la vitesse de croissance la 1<sup>re</sup> année plutôt que sur la taille finale, il est possible que ce débalancement puisse favoriser les patients du groupe Norditropin<sup>MC</sup>. Ayant un retard de croissance plus important que les patients du groupe Sogroya<sup>MC</sup>, ils sont plus susceptibles de bénéficier de l'effet de rattrapage (*catch-up*) de la 1<sup>re</sup> année de traitement.
- La concentration initiale de GH requise pour être admis dans l'étude (10 ng/ml) est supérieure au seuil diagnostique utilisé en pratique clinique au Québec, soit  $\leq 7$  ng/ml. Cependant, environ 75 % de la population à l'étude avait 1 pic de GH initial de  $< 7$  ng/ml avec une proportion similaire dans les 2 groupes.
- Les patients admissibles à l'essai REAL 4 devaient aussi avoir une taille  $\leq -2$  SDS. Selon les experts consultés, il s'agit du seuil définissant un retard de croissance d'ampleur suffisante pour justifier la consultation d'un endocrinologue pédiatre afin d'en rechercher la cause. En pratique clinique, il peut arriver que des patients atteints d'un GHD irréversible, acquis à la suite d'une maladie ou d'un traumatisme récent, n'aient pas de retard de croissance important. En raison de ce critère d'admissibilité, de tels patients ne sont pas représentés dans l'étude REAL 4.
- Les experts consultés sont d'avis que la population de patients traités au Québec est plus diversifiée sur le plan ethnique et mieux répartie selon le genre, mais que ces caractéristiques n'ont pas d'influence sur la réponse au traitement. En raison de l'utilisation d'un seuil diagnostique de  $\leq 7$  ng/ml de GH, la population de patients traités au Québec compte moins de patients atteints d'un GHD idiopathique et davantage de cas de déficits causés par une anomalie congénitale ou acquise. Cependant, l'expérience clinique de même que les données de la cohorte canadienne de l'étude GeNeSIS (Deal) montrent que ces caractéristiques sont associées à une meilleure réponse au traitement. En conséquence, les experts jugent que la population à l'étude est assez représentative de la population de patients traités au Québec.

Pour le paramètre d'évaluation principal, soit la vitesse de croissance annuelle à 12 mois, le critère de non-infériorité est satisfait, puisque la borne inférieure de l'intervalle de confiance est supérieure à -1,8 cm/an. La vitesse de croissance obtenue dans les 2 groupes est supérieure à celle observée en pratique clinique, de l'ordre de 8 à 9 cm en moyenne par année, selon les experts consultés et les données de la cohorte canadienne de l'étude GeNesis (Deal 2018). Rappelons que la dose de Norditropin<sup>MC</sup> utilisée dans l'étude est supérieure à la dose recommandée en pratique clinique. Les résultats d'une analyse *post hoc*, demandée par l'agence européenne, portant sur le sous-groupe de patients dont le pic de GH initial était  $< 7$  ng/ml viennent appuyer les résultats de l'analyse primaire. Quant aux paramètres d'évaluation secondaires, soit le SDS pour la taille, le SDS pour la vitesse de croissance, le SDS pour la concentration d'IGF-1, ainsi que l'âge osseux après 12 mois, leurs résultats montrent que les traitements ont une efficacité semblable.

Les résultats après 1 an de la phase de prolongation de l'essai REAL 4 (Miller 2023) montrent que l'efficacité de Sogroya<sup>MC</sup> persiste après 2 années d'utilisation et que la réponse au traitement hebdomadaire n'est pas altérée par l'essai préalable d'un traitement quotidien par Norditropin<sup>MC</sup>. Au terme de cette 2<sup>e</sup> année durant laquelle tous les patients ont reçu le traitement par Sogroya<sup>MC</sup>, une vitesse

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

de croissance de 8,7 cm/année est observée dans le groupe de patients ayant d'abord reçu Norditropin<sup>MC</sup> contre 8,4 cm/année dans le groupe de patients poursuivant le traitement par Sogroya<sup>MC</sup>.

#### *Paramètres exploratoires*

Durant l'étude, plusieurs questionnaires ont été utilisés afin d'évaluer l'efficacité des traitements du point de vue du patient et de ses parents. L'effet du traitement sur la qualité de vie du patient a été évalué à l'aide du questionnaire GHD-CIM (*Growth Hormone Deficiency—Child Impact Measure*) (Brod 2021). Les résultats montrent une augmentation du bien-être des patients durant l'étude, mais aucune différence entre les groupes n'a été observée. Les questionnaires GHD-CTB (*Growth Hormone Deficiency—Child Treatment Burden*) et GHD-PTB (*Growth Hormone Deficiency—Parent Treatment Burden*) (Brod 2023) ont été utilisés pour mesurer le fardeau que représente, pour l'enfant (GHD-CTB) ou pour le parent (GHD-PTB), le traitement du GHD. Pour le GHD-CTB, il n'y a pas de différence entre les groupes, mais les résultats obtenus pour le GHD-PTB semblent favoriser Sogroya<sup>MC</sup>, bien que la seule amélioration obtenue sur l'aspect « Interférence avec les activités de la vie quotidienne » ait franchi le seuil de signification clinique. Le questionnaire G-DAT (*Growth Hormone Device Assessment Tool*) a été utilisé afin d'évaluer la maniabilité des dispositifs d'administration de Sogroya<sup>MC</sup> et de Norditropin<sup>MC</sup>. Les résultats obtenus sont semblables dans les 2 groupes : plus de 90 % des participants ont déclaré que les dispositifs étaient faciles ou très faciles à utiliser et qu'il était facile ou très facile d'apprendre à les utiliser.

Quatre semaines après le début de la phase de prolongation de l'essai REAL 4, les parents ou les soignants des patients initialement affectés à Norditropin<sup>MC</sup> puis qui ont transité vers Sogroya<sup>MC</sup> ont rempli le questionnaire GH-PPQ (*Growth Hormone Patient Preference Questionnaire*). Sur 50 participants, 45 (90 %) ont déclaré préférer le traitement par Sogroya<sup>MC</sup>, tandis que les autres n'ont exprimé de préférence pour aucun des traitements (Miller 2023).

Ces outils ont été développés par le fabricant des médicaments à l'étude. Le GHD-CIM, le GHD-CTB et le GHD-PTB sont des questionnaires validés, mais ce n'est pas le cas du G-DAT ni du GH-PPQ. L'absence d'insu limite la portée des résultats obtenus et l'analyse des résultats est de nature descriptive.

#### *Innocuité*

Environ 71 % des patients du groupe Sogroya<sup>MC</sup> et 60 % des patients du groupe Norditropin<sup>MC</sup> ont rapporté avoir eu au moins 1 effet indésirable durant l'étude. La plupart (98 %) étaient d'intensité légère ou modérée et, de l'avis des investigateurs, n'étaient probablement pas liés au produit de l'essai. Dans le groupe Sogroya<sup>MC</sup>, 6 patients (4,5 %) ont signalé 8 effets indésirables graves, tandis que 2 patients (2,9 %) du groupe Norditropin<sup>MC</sup> ont rapporté 3 effets indésirables graves. Tous étaient résolus à la fin de l'essai et jugés peu susceptibles d'être liés au produit de l'essai. Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés ( $\geq 5$  % des patients) sont les maux de tête, les rhinopharyngites, la fièvre, les douleurs aux extrémités, les bronchites et les vomissements. Il n'y a pas eu d'abandon en raison d'effets indésirables, mais certains ont nécessité une interruption du traitement.

Des réactions au site d'injection ont été rapportées chez 7 (5,3 %) et 4 (5,9 %) patients des groupes Sogroya<sup>MC</sup> et Norditropin<sup>MC</sup>, respectivement. La proportion de patients ayant rapporté de la douleur au point d'injection était la même dans les 2 groupes (1,5 %). Les injections semblent avoir été bien tolérées. Les résultats des analyses de laboratoire n'ont révélé aucune perturbation du métabolisme du glucose

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

(c'est-à-dire, de changement de la glycémie plasmatique à jeun et de l'hémoglobine glyquée) dans les groupes traités.

Durant la 1<sup>re</sup> année de phase de prolongation de l'essai REAL 4, l'incidence des effets indésirables, y compris les réactions au site d'injection, tend à diminuer. Ceux-ci sont pour la plupart d'intensité légère ou modérée et sans lien de causalité avec les traitements. Les nasopharyngites et la fièvre sont les événements le plus fréquemment rapportés et on ne rapporte aucun abandon en raison d'un effet indésirable (Miller 2023).

#### *Élévation des taux d'IGF-1*

Les taux d'IGF-1 ont été mesurés 5 fois durant l'essai comparatif de 52 semaines. Afin de caractériser le profil hebdomadaire de l'IGF-I en réponse aux traitements, des échantillons ont été prélevés à différents moments de l'intervalle posologique débutant par l'injection de Sogroya<sup>MC</sup> :

- Aux semaines 13 et 39, les échantillons ont été prélevés au jour 7 afin d'évaluer les concentrations résiduelles;
- Aux semaines 4 et 26, les échantillons ont été prélevés 1 à 4 jours postdose afin de caractériser le pic;
- À la semaine 52, les échantillons ont été prélevés 4 à 6 jours postdose, afin de saisir les concentrations moyennes hebdomadaires prévues

La dose des patients ayant obtenu un taux d'IGF-1 supérieur à +2,5 SDS lors de 2 tests consécutifs était réduite de 25 % (Miller 2022).

Durant l'essai REAL 4, des concentrations d'IGF-1 supérieures à 2 SDS ont été observées chez 36 patients (27,3 %) du groupe Sogroya<sup>MC</sup> et chez 3 patients (4,4 %) du groupe Norditropin<sup>MC</sup>. Au moins 1 épisode d'élévation persistante des taux d'IGF-1 a été rapporté chez 5 (3,8 %) et 2 (2,9 %) patients des groupes Sogroya<sup>MC</sup> et Norditropin<sup>MC</sup>, respectivement, dont 1 cas, dans chaque groupe, pour lequel une réduction de dose a été nécessaire.

Durant la 1<sup>re</sup> année de la phase de prolongation de l'essai REAL 4 (Miller 2023), les taux d'IGF-1 ont été mesurés à 2 occasions : à la semaine 78 (aux jours 1 à 4 postdose) et à la semaine 104 (au jour 7, juste avant une nouvelle dose, soit en période de creux). Des concentrations d'IGF-1 supérieures à +2 SDS ont été observées chez 28 patients (21,7 %) du groupe Sogroya<sup>MC</sup> et chez 10 patients (14,7 %) du groupe ayant d'abord reçu Norditropin<sup>MC</sup>. Le nombre de patients ayant obtenu une valeur d'IGF-1 supérieure à +2 SDS à ≥ 2 visites consécutives était de 1 (0,8 %) et 2 (3,1 %) dans le groupe Sogroya<sup>MC</sup> et le groupe ayant d'abord reçu Norditropin<sup>MC</sup>, respectivement. Le nombre de patients ayant obtenu une valeur d'IGF-1 supérieure à +2,5 SDS était de 15 (11,6 %) et 4 (5,9 %) dans le groupe Sogroya<sup>MC</sup> et le groupe ayant d'abord reçu Norditropin<sup>MC</sup>, respectivement. Aucun patient n'a obtenu un taux d'IGF-1 supérieur à +2,5 SDS à 2 tests consécutifs. Il n'y a donc pas eu de réduction de dose.

Les résultats concernant les concentrations d'IGF-1, suivant l'administration de Sogroya<sup>MC</sup> à la dose recommandée de 0,16 mg/kg/semaine, ayant soulevé des préoccupations et des questionnements chez les experts consultés, l'étude de recherche de dose REAL 3 a donc été analysée.

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

### Étude REAL 3

Il s'agit d'un essai comparatif multicentrique de phase II, à répartition aléatoire et sans insu, d'une durée de 12 mois (Sävendahl 2020). Il a pour objectif d'évaluer l'efficacité, l'innocuité et la tolérabilité de différentes doses hebdomadaires de Sogroya<sup>MC</sup> et de déterminer la posologie optimale en évaluant leur non-infériorité par rapport à un traitement quotidien par Norditropin<sup>MC</sup>. Il est suivi d'une phase de prolongation durant laquelle tous les patients ont reçu le traitement par Sogroya<sup>MC</sup>.

Il regroupe 59 enfants prépubères atteints d'un GHD qui, à l'exception de la concentration initiale de GH et de l'âge maximum, répondent aux mêmes critères d'admissibilité que ceux de l'étude REAL 4. La répartition aléatoire a été effectuée avec stratification tenant compte de la région d'où proviennent les participants (Japon ou ailleurs au monde), du sexe et de l'âge chronologique (< 6 ans ou ≥ 6 ans). Les patients sont répartis pour recevoir l'un des traitements suivants :

- Sogroya<sup>MC</sup>, à raison de 1 injection hebdomadaire de 0,04 mg/kg;
- Sogroya<sup>MC</sup>, à raison de 1 injection hebdomadaire de 0,08 mg/kg;
- Sogroya<sup>MC</sup>, à raison de 1 injection hebdomadaire de 0,16 mg/kg;
- Norditropin<sup>MC</sup>, à la dose de 0,24 mg/kg par semaine répartie en 7 injections de 34 µg/kg/jour, avant le coucher.

Le paramètre d'évaluation principal est la variation, par rapport aux valeurs initiales, de la vitesse de croissance annuelle en cm/année après 26 semaines. Le critère de non-infériorité est satisfait lorsque la borne inférieure de l'IC95 % pour la différence d'efficacité entre les traitements est supérieure à -3,8 cm/an. Aucun ajustement n'a été apporté afin de contrôler l'inflation du risque alpha pour tenir compte des multiples analyses. L'analyse statistique des paramètres d'évaluation secondaires est de nature descriptive. Les principaux résultats, obtenus sur l'ensemble de la population, sont présentés dans le tableau suivant.

#### Principaux résultats d'efficacité de l'étude REAL 3 (Sävendahl 2020)

| Paramètre d'évaluation                             | Sogroya <sup>MC</sup><br>0,04 mg/kg<br>(n = 14) | Sogroya <sup>MC</sup><br>0,08 mg/kg<br>(n = 15) | Sogroya <sup>MC</sup><br>0,16 mg/kg<br>(n = 14) | Norditropin <sup>MC</sup><br>0,24 mg/kg<br>(n = 14) |
|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Vitesse de croissance annuelle, cm/an <sup>a</sup> |                                                 |                                                 |                                                 |                                                     |
| 26 semaines                                        | 7,8                                             | 10,9                                            | 13,1                                            | 11,4                                                |
| Différence (IC95 %) <sup>b</sup>                   | -3,7 (-5,6 à -1,8)                              | -0,6 (-2,4 to 1,3)                              | 1,7 (-0,2 à 3,6)                                |                                                     |
| 52 semaines                                        | 7,5                                             | 9,7                                             | 11,7                                            | 9,9                                                 |
| Différence (IC95 %) <sup>b</sup>                   | -2,4 (-3,7 à -1,1)                              | -0,2 (-1,5 à 1,1)                               | 1,8 (0,5 à 3,1)                                 |                                                     |

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %.

a Différence par rapport aux valeurs initiales.

b Différence de la moyenne des moindres carrés entre le groupe Sogroya<sup>MC</sup> et le groupe Norditropin<sup>MC</sup>.

Cet essai ayant plusieurs points en commun avec l'essai REAL 4, plusieurs éléments clés relevés lors de l'analyse de la validité interne et externe de ce dernier s'appliquent également à celui-ci, notamment : l'absence d'insu, la durée de l'essai comparatif, le choix du traitement comparateur et sa dose, les paramètres d'évaluation et le critère d'admissibilité concernant la taille.

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

Les éléments clés propres à l'étude REAL 3 sont les suivants :

- Il s'agit d'une étude de faible qualité méthodologique en raison du petit nombre de patients dans chaque groupe et des incertitudes concernant l'analyse statistique.
- Bien que le calcul de l'échantillon tienne compte d'une marge de non-infériorité de -3,8 cm/an, la publication n'en fait aucune mention.
- Aucune justification n'est fournie pour appuyer la marge de non-infériorité sélectionnée pour l'analyse statistique du paramètre d'évaluation principal.

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

- Les caractéristiques de base des patients sont, pour la plupart, bien détaillées, mais l'origine ethnique n'est pas précisée. Malgré quelques fluctuations entre les groupes, l'âge moyen des patients est de 6 ans environ et la majorité sont de sexe masculin.
- La concentration initiale de GH requise pour être admis dans cette étude est  $\leq 7$  ng/ml, ce qui correspond au seuil retenu pour le diagnostic de GHD au Québec.

Pour le paramètre d'évaluation principal, soit la vitesse de croissance annuelle après 26 semaines, le critère de non-infériorité est satisfait pour la comparaison entre les groupes Sogroya<sup>MC</sup> 0,16 ou 0,08 mg/kg/semaine et le groupe Norditropin<sup>MC</sup>, puisque la borne inférieure de l'intervalle de confiance est supérieure à -3,8 cm/an. Selon les auteurs, il n'y a pas de différence statistiquement significative de la réponse obtenue entre les groupes Sogroya<sup>MC</sup> 0,16 ou 0,08 mg/kg/semaine et le groupe Norditropin<sup>MC</sup>. Toutefois, la valeur p n'est pas précisée.

Après 52 semaines, la vitesse de croissance observée dans le groupe ayant reçu Sogroya<sup>MC</sup> à la dose de 0,16 mg/kg/semaine est de 11,7 cm/année, donc plus élevée que celle de 9,9 cm/année obtenue dans le groupe Norditropin<sup>MC</sup>. Selon les auteurs, cette différence est statistiquement significative, mais la valeur p n'est pas précisée. La vitesse de croissance moyenne du groupe ayant reçu Sogroya<sup>MC</sup> à la dose de 0,08 mg/kg/semaine est similaire à celle du groupe ayant reçu Norditropin<sup>MC</sup> et se rapproche le plus de la vitesse de croissance visée en pratique, soit environ 8 à 9 cm/an au Québec. Toutefois, la portée de ces résultats, s'appuyant sur un petit nombre de patients, demeure limitée.

La modélisation du profil pharmacodynamique des concentrations d'IGF-1 après l'administration de Sogroya<sup>MC</sup> à la dose de 0,08 mg/kg/semaine montre que, durant l'intervalle posologique, le seuil sécuritaire de 2 SDS n'a pas été franchi, contrairement à ce qui est observé pour la dose 0,16 mg/kg/semaine de Sogroya<sup>MC</sup>.

Des effets indésirables ont été rapportés chez chacun des 14 patients ayant reçu Norditropin<sup>MC</sup>, alors que dans les groupes ayant reçu Sogroya<sup>MC</sup>, des effets indésirables ont été signalés chez 10 des 16 patients ayant reçu la plus faible dose (0,04 mg/kg), chez 11 des 15 patients ayant reçu la dose intermédiaire (0,08 mg/kg) et chez 13 des 14 patients ayant reçu la plus forte dose (0,16 mg/kg). La plupart des effets indésirables étaient d'intensité légère ou modérée et ont été jugés peu susceptibles d'être liés aux produits de l'essai. Des effets indésirables graves ont été rapportés chez un patient des groupes Sogroya<sup>MC</sup> 0,08 mg/kg, Sogroya<sup>MC</sup> 0,16 mg/kg et Norditropin<sup>MC</sup>. De l'avis des investigateurs, ceux des patients des groupes Sogroya<sup>MC</sup> 0,08 mg/kg et Norditropin<sup>MC</sup> n'étaient probablement pas liés au produit de l'essai, bien qu'ils aient causé l'abandon du patient du groupe Norditropin<sup>MC</sup>. Quant au patient du groupe Sogroya<sup>MC</sup> 0,16 mg/kg, 2 des 3 effets indésirables ont été jugés susceptibles d'être liés au traitement et ont mené à

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

2 interruptions de traitement. Les résultats à 2 ans (Sävendahl 2022) et à 3 ans (Sävendahl 2023) de la phase de prolongation de l'essai REAL 3 n'ont pas suscité de nouvelles préoccupations d'innocuité.

### Perspective du patient

Au cours de l'évaluation du médicament Sogroya<sup>MC</sup>, l'INESSS a reçu les communications de 2 organismes de soutien aux patients : la *Canadian Organization for Rare Disorders* (CORD), qui représente des patients atteints de maladies rares, et *The MAGIC Foundation*, qui représente les familles d'enfants atteints d'une maladie ou d'une condition qui affecte leur croissance. Les éléments mentionnés dans cette perspective sont une synthèse des informations transmises par ces 2 associations.

La CORD rapporte les témoignages de parents de 12 enfants dont 4 sont des Canadiens originaires de l'Ontario, 2 proviennent des États-Unis et 6 sont européens. Les patients décrits dans le sondage sont âgés de 4 à 15 ans et comptent 8 filles et 4 garçons. Tous reçoivent un traitement somatotrope depuis 2 à 10 ans et ont fait l'essai d'un traitement à injection quotidienne. Quatre patients reçoivent désormais un traitement à injection hebdomadaire (soit Sogroya<sup>MC</sup>, Ngenla<sup>MC</sup> [somatogon] ou le lonapegsomatropin, qui n'est pas commercialisé au Canada).

Les informations soumises par *The MAGIC Foundation* proviennent d'un sondage effectué auprès des familles d'adhérents comptant parmi leurs membres au moins 1 enfant atteint d'un GHD et ayant fait l'essai d'un analogue de la GH pour injection hebdomadaire. Aucun adhérent canadien n'ayant fait l'essai de ce type de traitement, tous les participants ayant répondu au sondage sont originaires des États-Unis, mais leur nombre n'est pas précisé. Les patients décrits dans le sondage sont âgés de 3 à 18 ans et certains sont les membres d'une fratrie pouvant compter jusqu'à 4 enfants atteints d'un GHD. Certains patients ont fait l'essai de traitements à injection quotidienne ainsi que de ceux à injection hebdomadaire. Pour d'autres patients, seuls les traitements à injection hebdomadaire ont été tentés.

Les parents participants rapportent les impacts négatifs de la maladie sur la qualité de vie et le développement psychosocial de leurs enfants, notamment sur leur estime personnelle, les relations avec leurs pairs et leur réussite scolaire. En raison de leur petite taille, certains enfants ont subi de l'intimidation, de l'infantilisation et ont été marginalisés. Que ce soit en raison de ces difficultés ou de la maladie, les symptômes décrits par les parents sont la fatigue, le manque d'endurance, de concentration, d'appétit et d'intérêt pour les activités quotidiennes, des malaises ou infections fréquentes, ainsi que de l'isolement social, de la frustration et de la dépression.

Face à la maladie de leur enfant, certains parents décrivent une variété d'émotions et de réactions, notamment de la tristesse, ainsi que le recours au blâme et au déni, certains refusant parfois de reconnaître la gravité de la maladie (par crainte de stigmatiser leur enfant) ou banalisant l'importance du retard de croissance pour ensuite reconnaître que les conséquences métaboliques du GHD doivent être prévenues par un traitement adéquat. Le fardeau associé à la maladie et à son traitement peut avoir un impact négatif sur la qualité de vie des parents et des membres de la famille. Il est parfois difficile d'intégrer les injections quotidiennes dans la routine familiale et celles-ci peuvent être une source de tension entre le patient et ses parents. Dans certains cas, la présence des 2 parents est requise lors des injections et ceux-ci disent ressentir de la culpabilité. Les injections étant données au coucher, elles peuvent nuire à la participation à certaines activités sociales, surtout si le parent ne peut ou ne veut pas

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

déléguer cette tâche à un tiers. D'autres parents rapportent que leurs enfants collaborent bien au traitement et que les plus âgés n'ont pas besoin d'aide pour les injections.

Les parents reconnaissent l'importance du traitement du GHD, quelle que soit sa fréquence d'administration : en plus des améliorations de l'état de santé et de la qualité de vie de leurs enfants observées après le début du traitement, ils jugent que la prévention des conséquences à long terme du GHD est importante.

Les parents des enfants recevant un traitement à injection hebdomadaire se disent satisfaits du résultat. Pour ceux ayant fait l'essai d'un traitement à injection quotidienne au préalable, les injections hebdomadaires se traduisent par une meilleure observance, la réduction du stress et, pour certains, il s'agit d'un changement majeur. Ceux qui n'en ont pas fait l'essai espèrent avoir bientôt accès à ce type de traitement.

### **Perspective du clinicien**

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu 1 communication d'un clinicien. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent de ces communications ainsi que de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

#### Prise en charge actuelle de la maladie

Les experts consultés affirment qu'en pratique clinique, l'observance du traitement par un analogue de la GH n'est pas une préoccupation majeure, même chez les patients craignant les injections. Il s'agit habituellement de jeunes enfants et, puisque les injections sont faites par les parents, le traitement est généralement observé de façon rigoureuse. Bien que le nombre d'injections puisse représenter un fardeau, d'autres facteurs peuvent contribuer au fait qu'un produit sera préféré à un autre, notamment la maniabilité du dispositif d'injection et la possibilité de conserver le médicament à température ambiante. Les experts sont d'avis que Sogroya<sup>MC</sup> ne comblerait pas un besoin de santé, puisque les analogues de la GH à administration quotidienne sont efficaces et bien tolérés et que la fréquence d'administration ne nuit généralement pas à l'observance du traitement. Cependant, ils jugent qu'il s'agirait d'une option de traitement supplémentaire que certains patients, particulièrement ceux nouvellement diagnostiqués ou les adolescents, pourraient préférer pour des raisons de commodité.

#### Appréciation globale des données cliniques

Bien que les résultats d'une étude de bonne qualité permettent de conclure que la vitesse de croissance obtenue avec le traitement par Sogroya<sup>MC</sup> est non inférieure à celle obtenue avec le traitement par Norditropin<sup>MC</sup>, les cliniciens doutent que cette démonstration soit représentative de la pratique clinique québécoise en raison de la dose de Norditropin<sup>MC</sup> employée durant l'étude et de l'ampleur de la réponse obtenue. Les données évaluées ne permettent pas de déterminer quelle dose de Sogroya<sup>MC</sup> correspond à la dose initiale de somatotrophine à usage quotidien habituellement utilisée en pratique clinique.

De plus, la démonstration de la non-infériorité des traitements sur la vitesse de croissance ne devrait pas être interprétée comme étant la preuve de l'équivalence des doses employées. L'élévation des concentrations d'IGF-1 suivant l'administration des traitements montre qu'ils ont induit une réponse physiologique d'ampleur différente. Les mesures recueillies à différents moments suivant l'injection de Sogroya<sup>MC</sup> montrent qu'une proportion importante de patients a franchi le seuil sécuritaire de 2 SDS et

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

qu'ils ont donc reçu une dose trop élevée. En revanche, dans le groupe Norditropin<sup>MC</sup>, en dépit de l'utilisation d'une dose supérieure à celle utilisée en pratique clinique, peu de patients ont franchi ce seuil.

Bien que les injections de Sogroya<sup>MC</sup> soient bien tolérées et que les données de prolongation n'aient pas révélé de nouvelles préoccupations d'innocuité, les cliniciens sont préoccupés par les risques associés au surdosage chronique d'un analogue de la GH. En effet, les signes et les symptômes morphologiques de gigantisme ou d'acromégalie ne seront détectables qu'après plusieurs années et il en va de même des autres événements susceptibles de survenir après une exposition prolongée à de trop fortes concentrations d'IGF-1. Une telle situation est notamment associée à un risque accru de cancer (Knuppel 2020, Pollak 2004 et Shanmugalingam 2016).

Le profil pharmacodynamique des concentrations d'IGF-1 suivant l'administration de somatotrophine à usage quotidien ressemble à celui produit par la sécrétion physiologique de GH et les taux d'IGF-1 sont relativement stables. Ce n'est pas le cas du profil pharmacodynamique des concentrations d'IGF-1 suivant l'administration de Sogroya<sup>MC</sup> : d'importantes fluctuations des taux d'IGF-1 sont observées durant l'intervalle posologique. On ignore pour l'instant quel est l'impact à long terme d'aussi grandes variations des taux d'IGF-1.

#### Dose recommandée de Sogroya<sup>MC</sup>

La dose recommandée de 0,16 mg/kg/semaine a été sélectionnée à partir des résultats de l'essai REAL 3. Bien que leur interprétation soit entachée de limites méthodologiques, les résultats indiquent que les vitesses de croissance obtenues avec les doses hebdomadaires de 0,08 mg/kg et de 0,16 mg/kg de Sogroya<sup>MC</sup> sont similaires et non inférieures à celle obtenue avec le traitement par Norditropin<sup>MC</sup>. Considérant le profil pharmacodynamique des concentrations d'IGF-1 suivant l'injection de la dose de 0,08 mg/kg/semaine de Sogroya<sup>MC</sup>, les cliniciens jugent que son profil d'innocuité est plus favorable que celui de la dose de 0,16 mg/kg de Sogroya<sup>MC</sup>.

En conséquence, les cliniciens s'interrogent sur la pertinence d'avoir sélectionné une dose 0,16 mg/kg, alors qu'elle représente le double de la dose nécessaire (0,08 mg/kg) pour produire une vitesse de croissance d'ampleur similaire. Ils jugent qu'une dose inférieure à celle recommandée, possiblement aussi faible que celle de 0,08 mg/kg pour certains patients, serait donc probablement mieux adaptée à la pratique québécoise.

#### Ajustement posologique

Selon la monographie de produit, les mesures obtenues 2 jours après l'injection de Sogroya<sup>MC</sup> fournissent une bonne estimation de la concentration maximale d'IGF-1, alors que les mesures obtenues au jour 4 permettent d'estimer la concentration moyenne d'IGF-1 durant l'intervalle posologique avec plus de précision. En outre, un guide d'ajustement posologique permettant d'estimer l'écart-type moyen des taux d'IGF-1 durant l'intervalle posologique à partir de mesures prises à n'importe quelle journée suivant l'injection hebdomadaire est fourni dans la monographie de produit; il y est également recommandé de diminuer la dose en cas d'élévations répétées dépassant +2 SDS.

Selon les experts, ce guide d'ajustement posologique est un élément positif qui reflète le souci de promouvoir l'utilisation sécuritaire du médicament. Néanmoins, ils sont d'avis que la dose de médicament devrait être réduite dès que les taux d'IGF-1 dépassent +2 SDS et qu'elle ne devrait pas être ajustée à

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

partir d'une mesure correspondant à la moyenne de taux d'IGF-1. Ils sont plutôt d'avis que les fluctuations importantes de la concentration d'IGF-1 observées dans la semaine suivant l'injection de Sogroya<sup>MC</sup> ne devraient pas être ignorées et que c'est la mesure d'IGF-1 obtenue au jour 2 qui devrait guider les ajustements posologiques.

Quel que soit le jour choisi, les experts sont d'avis que la nécessité d'obtenir des mesures d'IGF-1 à des moments précis de l'intervalle posologique est une contrainte importante qui pourrait complexifier le suivi des patients traités par Sogroya<sup>MC</sup>. Les cliniciens rapportent que depuis la mise en place de la plateforme Clic Santé, les patients traités par somatotrophine à usage quotidien ont de la difficulté à prendre rendez-vous pour des prélèvements sanguins, ce qui nuit à l'obtention des mesures d'IGF-1 nécessaires au suivi pharmacothérapeutique. L'expérience montre que les patients oublient de prendre rendez-vous ou qu'ils ne s'y rendent pas, et que le système ne permet pas aux patients résidant en région de prendre rendez-vous dans les centres où les tests sont effectués. De plus, la plateforme n'offre pas la possibilité de planifier un rendez-vous au moment propice et les plages proposées peuvent ne pas convenir. En conséquence, obtenir un rendez-vous à une journée précise de l'intervalle posologique pourrait donc se révéler très ardu pour les patients traités par Sogroya<sup>MC</sup>. Finalement, pour que les résultats des tests soient interprétables, les cliniciens consultés soulignent que le médecin traitant doit savoir à quel moment postdose la mesure a été prise. Or cette information ne figure habituellement pas dans les rapports de laboratoire.

Les données cliniques fournies portent sur des enfants âgés de 2 ans 1/2 à 11 ans, environ. Or, l'utilisation de Sogroya<sup>MC</sup> chez des enfants plus jeunes apparaît préoccupante, particulièrement chez ceux dont le risque d'hypoglycémie est élevé. Les concentrations résiduelles de GH disponibles à la fin de l'intervalle posologique de Sogroya<sup>MC</sup> pourraient être insuffisantes pour assurer le contrôle de la glycémie. De plus, les jeunes enfants ont des taux de liaison d'IGF-1 très variables, ce qui limite l'interprétation des résultats et leur fiabilité à des fins d'ajustement posologique. Pour ces raisons, les cliniciens jugent préférable de limiter son utilisation aux enfants de 6 ans ou plus, chez qui la fiabilité des mesures d'IGF-1 permet l'ajustement posologique.

Finalement, les experts estiment que le besoin des patients est comblé par la présence de nombreuses préparations de somatotrophine et que les données actuelles ne leur permettent pas de conclure que Sogroya<sup>MC</sup>, à la dose recommandée de 0,16 mg/kg/semaine, est une option de traitement aussi sécuritaire.

### **Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique**

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, ainsi que des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur la valeur thérapeutique :

- Sogroya<sup>MC</sup> est le 2<sup>e</sup> analogue de la somatotrophine pour injection hebdomadaire approuvé par Santé Canada.
- Plusieurs préparations d'analogues de la somatotrophine indiquées pour le traitement des enfants présentant un retard de croissance dû à la sécrétion insuffisante de GH endogène figurent à la section des médicaments d'exception des listes. Ces préparations requièrent des injections quotidiennes. Les cliniciens rapportent que celles-ci sont généralement bien tolérées et qu'elles ne nuisent pas à l'observance du traitement, qui est efficace et sécuritaire.

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

- Les résultats d'un essai de phase III montrent que le traitement par Sogroya<sup>MC</sup> est non inférieur au traitement par Norditropin<sup>MC</sup> sur le plan de la vitesse de croissance. Selon les cliniciens, la dose de Norditropin<sup>MC</sup> utilisée dans l'étude de phase III est supérieure à la dose généralement recommandée en pratique clinique au Québec. Selon eux, cela porte à croire qu'à la posologie recommandée, la dose de Sogroya<sup>MC</sup> pourrait être trop élevée.
- Les injections hebdomadaires de Sogroya<sup>MC</sup> sont bien tolérées et leur profil d'effets indésirables est similaire à celui des injections quotidiennes de Norditropin<sup>MC</sup>.
- Le dosage des concentrations d'IGF-1, marqueur de substitution de la concentration sanguine de somatotrophine, montre que plus de 27 % des patients du groupe Sogroya<sup>MC</sup> ont été exposés à des concentrations dépassant le seuil sécuritaire de 2 SDS. En pratique clinique, des réductions de dose auraient été nécessaires. Le profil pharmacocinétique et pharmacodynamique de Sogroya<sup>MC</sup> suscite l'inquiétude des cliniciens, car l'exposition prolongée à de trop fortes concentrations de somatotrophine et d'IGF-1 est associée à un risque accru de complications graves à court et à long terme.
- Selon eux, malgré le guide d'ajustement posologique proposé, c'est la mesure d'IGF-1 obtenue au jour 2 qui devrait guider les ajustements posologiques. Toutefois, l'arrimage entre le niveau de précision requis pour assurer le suivi du traitement par Sogroya<sup>MC</sup> et l'accès aux services de prélèvement en contexte québécois pourrait se révéler complexe.

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

### Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de Sogroya<sup>MC</sup> ne peut être reconnue pour le traitement du retard de croissance dû à la sécrétion insuffisante d'hormone de croissance (GH, *growth hormone*) endogène. La recommandation des membres figure au début de cet avis et constitue la position de l'INESSS.

#### Motifs de la position unanime

- Les membres reconnaissent que les options de traitement qui figurent actuellement sur les listes des médicaments sont efficaces et sécuritaires et que leur administration quotidienne n'occasionne généralement pas de problème d'observance; ils en concluent que le besoin de santé est globalement comblé.
- Les membres sont d'avis que les résultats d'une étude de bonne qualité permettent de conclure que le traitement par Sogroya<sup>MC</sup> est non inférieur au traitement par Norditropin<sup>MC</sup> sur le plan de l'efficacité, mais que la dose à laquelle ce dernier a été employé affecte leur généralisabilité.
- Les membres sont cependant préoccupés par la proportion importante de patients recevant la dose recommandée de Sogroya<sup>MC</sup> dont les concentrations d'IGF-1 dépassent le seuil sécuritaire. Les variations importantes de ces dernières et le risque de complications associées à une exposition trop importante à la GH leur paraissent d'autant plus inacceptables que ce traitement est destiné à une utilisation chronique chez une clientèle pédiatrique.
- Ils estiment que les résultats de l'essai de recherche de dose, qui portent à croire qu'une dose inférieure à celle recommandée serait probablement plus sécuritaire sans affecter l'efficacité, sont insuffisants pour vérifier cette hypothèse.
- Bien que les membres reconnaissent que des injections hebdomadaires offrent une commodité accrue qui pourrait susciter la préférence des patients par rapport à des injections quotidiennes, ils jugent que les données fournies ne permettent pas de conclure que Sogroya<sup>MC</sup> est une option aussi sécuritaire que les traitements actuellement inscrits sur les listes.

#### INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

Sogroya<sup>MC</sup> est le 2<sup>e</sup> analogue de la GH pour injection hebdomadaire commercialisé au Canada. Le 1<sup>er</sup>, Ngenla<sup>MC</sup> (somatogon), a récemment fait l'objet d'une réévaluation par l'INESSS.

Au cours de ces travaux, l'INESSS a cerné des préoccupations inhérentes à l'usage de Sogroya<sup>MC</sup> et tient à en informer le ministre. Le médicament étant commercialisé au Canada, il peut être prescrit à des patients couverts par un régime d'assurance privé. Ces préoccupations sont les suivantes :

- Pour les patients traités par Sogroya<sup>MC</sup>, les cliniciens recommandent que les prélèvements de sang nécessaires au suivi des taux d'IGF-1 soient réalisés lors d'une journée précise de l'intervalle posologique. Cela impose des contraintes logistiques pour la prise de rendez-vous de même que des difficultés liées à la disponibilité et à l'assiduité des patients. L'arrimage entre le niveau de précision requis pour assurer le suivi du traitement par Sogroya<sup>MC</sup> et l'accès aux services de prélèvement en contexte québécois pourrait être difficile. De plus, pour que les résultats des tests

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

soient interprétables par le médecin traitant, la date de la dernière administration du médicament devrait figurer sur le rapport de laboratoire.

- Pour les patients traités par les somatotrophines à usage quotidien, les prélèvements de sang nécessaires au suivi des taux d'IGF-1 peuvent être réalisés à n'importe quel moment de la semaine. Cependant, les cliniciens rapportent que, depuis la mise en place de la plateforme Clic Santé, les patients ont de la difficulté à prendre rendez-vous pour des prélèvements sanguins, ce qui nuit à l'obtention des mesures d'IGF-1 nécessaires au suivi pharmacothérapeutique. L'expérience montre que la plateforme n'offre pas la possibilité aux patients de planifier un rendez-vous au moment de leur choix et que les plages proposées peuvent ne pas leur convenir. En conséquence, les patients oublient de prendre rendez-vous ou, le cas échéant, ne s'y rendent pas.
- Seulement 7 laboratoires québécois effectuent cette analyse (30479 – Somatomédine C [IGF-1], ministère de la Santé et des Services sociaux 2023). Selon les experts consultés, la plateforme Clic Santé ne permettrait pas aux patients résidant en région de prendre rendez-vous dans l'un des centres où les tests sont effectués, ce qui les oblige à se rendre sur place pour prendre rendez-vous.

#### PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Allen DB, Backeljauw P, Bidlingmaier M, et coll.** GH safety workshop position paper: A critical appraisal of recombinant human GH therapy in children and adults. *Eur J Endocrinol* 2016;174(2):P1-9.
- **Brod M, Højby Rasmussen M, Vad K, et coll.** Psychometric Validation of the Growth Hormone Deficiency-Child Impact Measure (GHD-CIM). *Pharmacoecon Open* 2021;5(3):505-18.
- **Brod M, Rasmussen MH, Alolga S, et coll.** Psychometric Validation of the Growth Hormone Deficiency-Child Treatment Burden Measure (GHD-CTB) and the Growth Hormone Deficiency-Parent Treatment Burden Measure (GHD-PTB). *Pharmacoecon Open* 2023;7(1):121-38.
- **Christiansen JS, Backeljauw PF, Bidlingmaier M, et coll.** Growth Hormone Research Society perspective on the development of long-acting growth hormone preparations. *Eur J Endocrinol* 2016;174(6):C1-8.
- **Collett-Solberg PF, Ambler G, Backeljauw PF, et coll.** Diagnosis, Genetics, and Therapy of Short Stature in Children: A Growth Hormone Research Society International Perspective. *Horm Res Paediatr* 2019;92(1):1-14.
- **Deal C, Kirsch S, Chanoine JP, et coll.** Growth hormone treatment of Canadian children: Results from the GeNeSIS phase IV prospective observational study. *CMAJ Open* 2018;6(3):E372-e83.
- **European Medicines Agency (EMA).** Orphan Maintenance Assessment Report. Sogroya (somapacitan) – Treatment of growth hormone deficiency. EU/3/18/2068. 31 March 2021. [En ligne. Page consultée le 28 août 2023.] Disponible à : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/sogroya-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/sogroya-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf)
- **Greulich WW, Pyle SJ.** Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist. 1st ed. Palo Alto: Stanford University Press; 1959;1-272.
- **Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, et coll.** Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency. *Horm Res Paediatr* 2016;86(6):361-97.
- **Hage C, Gan HW, Ibba A, et coll.** Advances in differential diagnosis and management of growth hormone deficiency in children. *Nat Rev Endocrinol* 2021;17(10):608-24.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Ngenla<sup>MC</sup> – Déficit en hormone de croissance. Québec. Qc :INESSS;2022. [En ligne.] Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Aout\\_2022-2/Ngenla\\_2022\\_08.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Aout_2022-2/Ngenla_2022_08.pdf)

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

- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Ngenla<sup>MC</sup> – Déficit en hormone de croissance. Québec. Qc : INESSS;2023. [En ligne.] Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Novembre\\_2023/Ngenla\\_2023\\_10.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Novembre_2023/Ngenla_2023_10.pdf)
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Norditropin<sup>MC</sup> Nordiflex<sup>MC</sup> – Traitement du retard de croissance. Québec, Qc : INESSS, 2015. [En ligne.] Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Juillet\\_2015/Norditropin\\_Nordiflex\\_2015\\_07\\_cav.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juillet_2015/Norditropin_Nordiflex_2015_07_cav.pdf)
- **Knuppel A, Fensom GK, Watts EL, et coll.** Circulating Insulin-like Growth Factor-I Concentrations and Risk of 30 Cancers: Prospective Analyses in UK Biobank. *Cancer Res* 2020;80(18):4014-21.
- **Krysiak R, Gdula-Dymek A, Bednarska-Czerwińska A, et coll.** Growth hormone therapy in children and adults. *Pharmacol Rep* 2007;59(5):500-16.
- **Miller BS, Blair JC, Rasmussen MH, et coll.** Effective GH Replacement with Somapacitan in Children with GHD: REAL4 2-year Results and after Switch from Daily GH. *J Clin Endocrinol Metab* 2023;dgad394.
- **Miller BS, Blair JC, Rasmussen MH, et coll.** Weekly Somapacitan is Effective and Well Tolerated in Children With GH Deficiency: The Randomized Phase 3 REAL4 Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2022;107(12):3378-88.
- **Orphanet.** L'acromégalie. Encyclopédie Orphanet Grand Public. Octobre 2007. [En ligne.] Disponible à : <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Acromegalie-FRfrPub408v01.pdf>
- **Papier K, Knuppel A, Perez-Cornago A, et coll.** Circulating insulin-like growth factor-I and risk of 25 common conditions: Outcome-wide analyses in the UK Biobank study. *Eur J Epidemiol* 2022;37(1):25-34.
- **Ranke MB.** Short and Long-Term Effects of Growth Hormone in Children and Adolescents With GH Deficiency. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;12:720419.
- **Sävendahl L, Battelino T, Brod M, et coll.** Once-Weekly Somapacitan vs Daily GH in Children With GH Deficiency: Results From a Randomized Phase 2 Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105(4):e1847-61.
- **Sävendahl L, Battelino T, Højby Rasmussen M, et coll.** Effective GH Replacement With Once-weekly Somapacitan vs Daily GH in Children with GHD: 3-year Results From REAL 3. *J Clin Endocrinol Metab* 2022;107(5):1357-67.
- **Sävendahl L, Battelino T, Rasmussen MH, et coll.** Weekly Somapacitan in GH Deficiency: 4-Year Efficacy, Safety and Treatment/Disease Burden Results from REAL 3. *J Clin Endocrinol Metab* 2023;dgad183.
- **Smyczyńska J.** Inclusion and Withdrawal Criteria for Growth Hormone (GH) Therapy in Children with Idiopathic GH Deficiency - Towards Following the Evidence but Still with Unresolved Problems. *Endocrines* 2022;3(1):55-75.
- **Tidblad A.** The history, physiology and treatment safety of growth hormone. *Acta Paediatr* 2022;111(2):215-24.

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

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

**TRIKAFTA<sup>MC</sup>**

**Traitement de la fibrose kystique**

**Avis transmis au ministre en novembre 2023**

**Marque de commerce :** Trikafta

**Dénomination commune :** Éléxacaftor/tézacaftor/ivacaftor et ivacaftor (emballage combiné)

**Fabricant :** Vertex

**Forme :** Trousse (orale solide)

**Teneurs :** 100 mg – 50 mg – 75 mg et 75 mg; 80 mg – 40 mg – 60 mg et 59,5 mg

**Inscription – Avec conditions**

---

**RECOMMANDATION**

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Trikafta<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments pour le traitement de la fibrose kystique (FK) chez les personnes âgées de 2 ans ou plus, si les conditions suivantes sont respectées. Cette recommandation inclut :

- la modification de l'indication reconnue pour le paiement en vigueur pour y inclure la population âgée de 2 à 5 ans; et
- l'inscription d'une nouvelle présentation sous forme de granules en sachet de Trikafta<sup>MC</sup> à 2 teneurs adaptées selon le poids corporel pour le traitement des enfants âgés de 2 à 5 ans.

**Conditions**

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

**Indication reconnue pour le paiement**

Advenant son inscription pour la population âgée de 2 ans ou plus, l'indication de paiement deviendrait la suivante :

- ◆ pour le traitement de la fibrose kystique, chez les personnes :
  - ~~âgées de 6 ans ou plus~~ **2 ans ou plus;**  
et
  - présentant une mutation  $\Delta F508$  sur au moins un allèle du gène régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique (gène *CFTR*);  
et
  - n'ayant pas reçu de greffe pulmonaire.

~~Lors de la demande initiale, le médecin doit fournir :~~

- ~~• le pourcentage de la valeur prédite du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS);~~
- ~~• le score du domaine respiratoire du questionnaire révisé sur la fibrose kystique (CFQ-R);~~

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

- ~~l'indice de masse corporelle (IMC), ou le score z de l'IMC selon l'âge;~~
- ~~le nombre d'exacerbations pulmonaires ayant nécessité une antibiothérapie au cours des 12 derniers mois.~~

~~L'autorisation initiale est donnée pour une période maximale de 12 mois.~~

**Les autorisations sont données pour une période maximale de 12 mois.**

~~Lors de la première demande pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir les données permettant de démontrer les effets cliniques bénéfiques du traitement, soit :~~

- ~~une amélioration de la valeur prédite du VEMS de 5 % ou plus par rapport à la valeur prétraitement;~~  
~~ou~~
- ~~une amélioration de la qualité de vie, démontrée par une amélioration d'au moins 4 points sur le score du domaine respiratoire du CFQ R par rapport à la valeur prétraitement;~~  
~~ou~~
- ~~l'absence de déclin de l'IMC, ou du score z de l'IMC selon l'âge pour la population pédiatrique, par rapport à la valeur prétraitement;~~  
~~ou~~
- ~~une diminution de la fréquence des exacerbations pulmonaires ayant nécessité une antibiothérapie d'au moins 20 % par rapport à la valeur prétraitement.~~

~~Lors des demandes subséquentes pour la poursuite du traitement, le médecin doit fournir les données permettant de démontrer le maintien des effets cliniques bénéfiques du traitement.~~

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

~~Il est à noter que dans tous les cas, le VEMS doit être mesuré lorsque l'état du patient est stable, en l'absence d'exacerbation pulmonaire.~~

~~Il est à noter que le traitement d'association éléxacaftor/tézacaftor/ivacaftor n'est pas autorisé en combinaison avec un autre médicament correcteur ou potentialisateur de la protéine CFTR.~~

~~Les autorisations sont accordées à raison de deux comprimés d'association triple (éléxacaftor/tézacaftor/ivacaftor) le matin et d'un comprimé d'ivacaftor le soir.~~

## Évaluation

*L'INESSS appuie ses recommandations sur les propositions du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès ([CDP – Remboursement et accès](#)). Ce comité est formé principalement de médecins, de pharmaciens, d'un épidémiologiste biostatisticien, d'un infirmier praticien, d'experts en pharmacologie et en économie de la santé, d'un physicien, d'un gestionnaire du réseau, d'éthiciens et de citoyens. Il a pour mandat d'évaluer chaque médicament suivant les 5 aspects prévus par la Loi sur l'INESSS. Ces aspects sont la valeur thérapeutique, la justesse du prix, le rapport entre le coût et*

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

*l'efficacité du médicament et les conséquences, sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé, de l'inscription du médicament sur la liste. Si la valeur thérapeutique n'est pas reconnue, l'INESSS n'évalue pas les autres aspects. L'appréciation de la valeur globale tient compte des résultats obtenus grâce à diverses approches scientifiques et méthodologiques, comme la documentation scientifique, l'expérience et l'expertise des professionnels de la santé et autres experts, ainsi que l'expérience vécue des patients ou de leurs proches aidants. Dans les présents travaux, un comité consultatif constitué de pédiatres, dont la pratique est axée notamment sur le traitement de la fibrose kystique, a été mis en place. Les membres de ce comité ont participé à l'appréciation des données afin de les contextualiser dans la pratique québécoise, et fait part de leurs savoirs expérientiels pour soutenir l'évaluation du produit par le CDP – Remboursement et accès.*

## **DESCRIPTION DU MÉDICAMENT**

Trikafta<sup>MC</sup> est une association médicamenteuse à doses fixes regroupant l'éléxacaftor, le tézacaftor et l'ivacaftor (ELX/TEZ/IVA), qui agit de façon synergique sur la protéine régulatrice de la conduction transmembranaire (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*), ou protéine CFTR, laquelle est un canal ionique permettant l'hydratation des sécrétions dans plusieurs organes, dont les poumons. L'éléxacaftor et le tézacaftor sont des correcteurs de la protéine CFTR; ils favorisent sa maturation et son transport 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 transmembranaire des ions chlorure. Ces mécanismes d'action complémentaires ont pour but d'augmenter le nombre et la fonctionnalité des protéines CFTR à la surface des cellules. Cette association s'administre par voie orale et est indiquée pour le traitement de la FK chez les personnes qui présentent une mutation  $\Delta F508$  sur au moins 1 allèle du gène *CFTR*.

## **CONTEXTE DE L'ÉVALUATION**

Trikafta<sup>MC</sup> a récemment été évalué par l'INESSS pour le traitement de la FK chez les personnes âgées de 12 ans ou plus ([INESSS 2021](#)), puis de 6 ans ou plus ([INESSS 2022](#)). Il figure actuellement dans la section des médicaments d'exception des listes des médicaments pour le traitement des personnes atteintes de FK et âgées de 6 ans ou plus qui présentent au moins 1 mutation  $\Delta F508$  du gène *CFTR*.

Les présents travaux portent sur l'évaluation de Trikafta<sup>MC</sup> pour le traitement de la FK chez les personnes âgées de 2 ans ou plus; ils découlent de l'extension de l'indication reconnue par Santé Canada à cette population. Ils intègrent les données supplémentaires provenant d'une étude menée sur des enfants âgés de 2 à 5 ans, de même que de données de prolongation d'une étude menée chez des patients âgés de 6 à 11 ans. Par ailleurs, une nouvelle présentation sous forme de granules en sachet de Trikafta<sup>MC</sup> à 2 teneurs adaptées selon le poids corporel pour le traitement des enfants âgés de 2 à 5 ans est également considérée.

Il s'agit de la 1<sup>re</sup> évaluation de Trikafta<sup>MC</sup> par l'INESSS pour la population atteinte de FK âgée de 2 à 5 ans, évaluation commencée avant l'octroi de l'avis de conformité de Santé Canada et réalisée dans le cadre d'un processus d'évaluation aligné sur Santé Canada et l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS).

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

## Bref historique

|                |                                                                                                             |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Juillet 2022   | Trikafta <sup>MC</sup> (fibrose kystique – 6 ans ou plus)<br><a href="#">Inscription – Avec conditions</a>  |
| Septembre 2021 | Trikafta <sup>MC</sup> (fibrose kystique – 12 ans ou plus)<br><a href="#">Inscription – Avec conditions</a> |

## VALEUR THÉRAPEUTIQUE

### Contexte de la maladie

La FK est une maladie rare, multisystémique et mortelle touchant 1 nouveau-né sur 3 850 au Canada (Fibrose kystique Canada, 2023) et 1 nouveau-né sur 2 500 au Québec (gouvernement du Québec, 2023). En 2020, 1 240 personnes étaient atteintes de cette maladie au Québec (Fibrose kystique Canada). Depuis la mise en place en 2018 d'un programme provincial de dépistage néonatal, la FK est diagnostiquée dès les 1<sup>res</sup> semaines de vie dans la majorité des cas. Bien qu'aucun traitement ne puisse la guérir, l'amélioration et la précocité de sa prise en charge, notamment par les thérapies respiratoires, la nutrition et l'antibiothérapie, ont permis, au cours des dernières décennies, de prolonger considérablement l'espérance de vie médiane des personnes atteintes, qui est maintenant de plus de 50 ans (Fibrose kystique Canada). Toutefois, malgré les avancements, le décès prématuré des personnes atteintes demeure inévitable.

La FK résulte d'une anomalie du gène *CFTR* codant pour la protéine CFTR, laquelle régule l'absorption et la sécrétion de sel et d'eau à travers les épithéliums de divers tissus, dont ceux des voies respiratoires, des glandes sudoripares, du tractus gastro-intestinal et du système reproducteur masculin (Edmondson 2021; Shteinberg 2021). Lorsque ce gène est muté, l'expression des protéines CFTR à la surface des cellules peut être réduite et leur fonctionnement peut être altéré. Sur le plan respiratoire, cela se traduit par une accumulation de mucus visqueux et épais menant à l'obstruction des voies respiratoires, de l'inflammation, des infections pulmonaires récurrentes, des lésions pulmonaires progressives et, ultimement, au déclin de la fonction pulmonaire (Edmondson; Shteinberg). La maladie pulmonaire est responsable de la majorité des décès des personnes atteintes de FK (Edmondson). Sur le plan digestif, la dysfonction des protéines CFTR engendre dans la majorité des cas une insuffisance pancréatique exocrine, laquelle affecte la digestion des aliments et l'absorption des vitamines, et peut induire un retard de croissance durant l'enfance ainsi qu'un diabète lié à la FK, à un âge plus avancé. Parmi les autres complications possibles de la maladie, notons les troubles gastro-intestinaux, les troubles hépatiques, les troubles sinusaux, l'ostéopénie, ainsi que l'infertilité masculine (Edmondson).

Bien que des lésions pulmonaires puissent être présentes dès la naissance (Sly 2009), la maladie est généralement plus légère durant l'enfance et s'aggrave au fil des années. En bas âge, les symptômes de la maladie sont souvent moins apparents et inconfortants; lorsqu'ils surviennent, ils incluent principalement la toux, la congestion nasale chronique, les infections respiratoires et l'inconfort abdominal. Selon le rapport annuel de 2023 du Registre canadien sur la fibrose kystique, les enfants âgés de 6 à 17 ans atteints de FK présentent un volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) prédit médian de 94,9 %, ce qui correspond à une fonction pulmonaire normale, et 75 % des enfants âgés de 2 à 17 ans présentent un poids adéquat.

La nature des symptômes, la vitesse de leur survenue et la gravité de l'atteinte clinique varient d'un individu à l'autre selon le type de mutation génétique en cause et certains facteurs encore mal connus.

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

Selon Fibrose kystique Canada, la FK est associée à plus de 2 000 mutations différentes du gène *CFTR*. Ces mutations peuvent être regroupées en 5 catégories principales en fonction de leur impact sur la production et la fonction de la protéine CFTR. Les mutations de classe I interrompent la synthèse de la protéine CFTR, celles de classe II ( $\Delta F508$ ), provoquent un repliement anormal de la protéine CFTR et sa dégradation prématurée, tandis que les mutations de classe III (*G551D*) entraînent un défaut d'ouverture du canal. Les mutations de classe IV affectent la circulation des ions chlorure dans le canal alors que celles de classe V entraînent une insuffisance de la production de protéines CFTR. Les patients présentant une mutation de classe I à III sur les 2 allèles du gène *CFTR* sont plus susceptibles de développer la forme classique de la maladie, laquelle se caractérise par une insuffisance pancréatique, une atteinte pulmonaire plus importante et une évolution plus rapide de la maladie. Les patients présentant 1 mutation associée à une fonction résiduelle de la protéine CFTR sur au moins 1 allèle du gène *CFTR* développent généralement une maladie plus légère dont l'évolution est moins rapide. La prévalence des diverses mutations causant la FK présente des disparités régionales. Selon le rapport annuel de 2023 du Registre canadien sur la fibrose kystique, près de 90 % des patients atteints de FK seraient porteurs d'une mutation  $\Delta F508$  sur au moins 1 allèle du gène *CFTR*, et près de la moitié d'entre eux seraient homozygotes pour cette mutation.

Grâce au dépistage néonatal, des traitements sont instaurés à un très jeune âge, bien avant que les enfants atteignent l'âge de 2 ans. Ces traitements visent à réduire les symptômes et à prévenir les complications. Les soins de soutien usuels de la FK comprennent notamment la physiothérapie respiratoire (comme la pression expiratoire positive et le drainage postural avec percussion), les suppléments nutritionnels et les traitements pharmacologiques. Parmi les traitements inscrits sur les listes des médicaments, on compte des bronchodilatateurs, des anti-inflammatoires, des agents mucolytiques, des antibiotiques, des vitamines liposolubles ainsi que des préparations d'enzymes pancréatiques. La prise en charge précoce et agressive de la maladie par ces traitements permet de retarder le déclin de la fonction respiratoire, mais la prise quotidienne de nombreux médicaments, dont certains nécessitent un temps important d'administration, impose un lourd fardeau aux patients et aux proches aidants. Au cours de l'évolution de la maladie, une greffe pulmonaire peut être envisagée chez certains patients dont l'insuffisance respiratoire est particulièrement avancée.

Au cours des dernières années, des modulateurs de la protéine CFTR visant les défauts à l'origine des symptômes de la maladie ont été commercialisés au Canada pour le traitement de la FK : l'ivacaftor (IVA, Kalydeco<sup>MC</sup>), l'association lumacaftor/ivacaftor (LUM/IVA, Orkambi<sup>MC</sup>), l'association tézacaftor/ivacaftor (TEZ/IVA, Symdeko<sup>MC</sup>) et l'association ELX/TEZ/IVA (Trikafta<sup>MC</sup>). Dans la population âgée de moins de 6 ans, seul l'ivacaftor est actuellement inscrit sur les listes des médicaments, mais son indication de paiement cible les patients présentant une mutation *G551D* du gène *CFTR*, dont la prévalence est faible au Québec.

Dans la population âgée de moins de 6 ans, l'efficacité des modulateurs de la protéine CFTR est difficile à mesurer. En effet, la santé pulmonaire et la fonction respiratoire ne peuvent être évaluées de manière fiable qu'à partir de l'âge de 6 ans avec la mesure du VEMS (Davies 2009). Bien que la mesure de l'indice de clairance pulmonaire ( $LCI_{2,5}$ ) soit utilisée dans les essais cliniques pour évaluer l'état pulmonaire des enfants âgés de moins de 6 ans (Davies, Stanojevic 2017), ce test est peu reproductible et n'est pas utilisé en pratique clinique. Quant aux exacerbations pulmonaires, elles sont peu fréquentes chez les enfants en bas âge et leur survenue peut être variable selon le contexte familial. L'absence de déclin du score-z de l'indice de masse corporelle (IMC) sur 12 mois pourrait représenter une mesure de suivi adéquate dans

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

certain cas, mais des fluctuations au cours de la croissance des enfants sont possibles, ce qui limite la portée de ce critère. En ce qui concerne le test à la sueur, sa corrélation avec la fonction pulmonaire n'est pas bien établie, ce qui en limite l'interprétation. Finalement, il n'existe pas de questionnaire validé pour évaluer la qualité de vie chez les enfants âgés de moins de 6 ans.

### Besoin de santé

La FK est une maladie multisystémique affectant la qualité de vie des patients et entraînant le décès prématuré. Chez les enfants âgés de 2 à 5 ans, l'accès aux modulateurs CFTR étant limité, la prise en charge de la maladie repose essentiellement sur les traitements usuels de la FK, lesquels visent le soulagement des symptômes de la maladie et la prévention de certaines complications. Ces traitements ne peuvent toutefois pas renverser le cours de la maladie ou empêcher le déclin prématuré de la fonction respiratoire. De plus, leur administration quotidienne représente un fardeau important pour les patients et les proches aidants. Ainsi, dans cette population, il existe un besoin de nouvelles options capables d'atteindre efficacement les objectifs thérapeutiques, et dont l'administration et la gestion seraient facilitées. Des options bien tolérées pouvant améliorer la qualité de vie et prolonger la survie des patients sont également recherchées.

### Analyse des données

#### Évaluations antérieures ([INESSS 2021](#), [INESSS 2022](#))

Les travaux réalisés par l'INESSS en 2021 et 2022 ont mené à la reconnaissance de la valeur thérapeutique de l'association ELX/TEZ/IVA chez les patients atteints de FK, âgés de 6 ans ou plus, qui présentent une mutation  $\Delta F508$  sur au moins 1 allèle du gène *CFTR*, sans égard à leur fonction pulmonaire. Cette décision s'appuyait notamment sur les éléments suivants :

- Chez les patients âgés de 12 ans ou plus présentant un VEMS de départ d'au moins 40 % et d'au plus 90 % de la valeur prédite, les résultats d'essais cliniques de bonne qualité méthodologique (VX17-445-102 [Middleton 2019], VX17-445-103 [Heijerman 2019], VX18-445-104 [Barry 2021], VX-17-445-105 [Griese 2021] et VX18-445-109 [Sutharsan 2022]) et de méta-analyses en réseau montrent que l'association ELX/TEZ/IVA améliore significativement le pourcentage de la valeur prédite du VEMS (ppVEMS), la qualité de vie, la fréquence des exacerbations pulmonaires et l'IMC. De plus, les données suggèrent que l'association ELX/TEZ/IVA réduit les hospitalisations liées aux exacerbations pulmonaires, de même que les exacerbations pulmonaires nécessitant une antibiothérapie intraveineuse. Les résultats de ces études permettent de reconnaître que l'association ELX/TEZ/IVA procure des bénéfices cliniques significatifs dans toutes les catégories de génotypes évaluées ( $\Delta F508/\Delta F508$ ,  $\Delta F508$ /mutation associée à fonction minimale,  $\Delta F508$ /mutation affectant l'activation du canal,  $\Delta F508$ /mutation associée à une fonction résiduelle), en dépit d'une certaine hétérogénéité de l'ampleur des résultats sur le ppVEMS et l'IMC.
- Chez les patients âgés de 12 ans ou plus présentant un VEMS de départ inférieur à 40 % de la valeur prédite, les résultats issus d'études observationnelles non comparatives (O'Shea 2021, Burgel 2021) suggèrent que l'association ELX/TEZ/IVA améliore la fonction respiratoire et préviendrait le recours à la greffe pulmonaire.
- Les résultats issus d'une analyse de sous-groupe exploratoire de l'étude observationnelle PROMISE menée chez les patients âgés de 12 ans ou plus (Nichols 2022), de même que les résultats d'analyses *post hoc* réalisées par le fabricant chez les patients âgés de 6 à 11 ans, suggèrent que l'association ELX/TEZ/IVA procure également des bénéfices cliniques chez les patients présentant une fonction pulmonaire dite normale (VEMS de départ supérieur à 90 % de la valeur prédite).

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

- Chez les patients âgés de 6 à 11 ans, les résultats d'essais cliniques de bonne qualité méthodologique VX18-445-106 (Zemanick 2021), VX19-445-116 (Mall 2021) et d'une comparaison indirecte montrent que l'association ELX/TEZ/IVA améliore significativement le ppVEMS, la qualité de vie, la fréquence des exacerbations pulmonaires et l'IMC, sans égard à la fonction pulmonaire de base. Bien qu'aucune donnée ne soit fournie en ce qui concerne les patients âgés de 6 à 11 ans hétérozygotes pour la mutation  $\Delta F508$  avec une mutation associée à une fonction résiduelle de la protéine CFTR ou une mutation affectant l'activation du canal, l'efficacité de l'association ELX/TEZ/IVA dans ces génotypes est extrapolée à partir des données obtenues chez les patients âgés de 12 ans ou plus.
- Il est estimé que l'amélioration soutenue de tous les paramètres intermédiaires d'efficacité reconnus devrait se traduire à long terme par un avantage de survie, bien que l'ampleur de celui-ci soit difficile à estimer.
- Globalement, l'association ELX/TEZ/IVA est bien tolérée.

### Présente évaluation

Parmi les publications analysées, l'étude VX20-445-111 (Goralski 2023) est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. De plus, l'INESSS a apprécié une comparaison indirecte non publiée, soumise par le fabricant. Par ailleurs, en appui aux données examinées lors de la précédente évaluation, les données de l'étude VX19-445-107 (Wainwright 2023), prolongation de l'étude VX18-445-106, menée sur des patients âgés de 6 à 11 ans, ont été considérées.

### *Étude VX20-445-111*

Il s'agit d'un essai de phase III multicentrique, à devis ouvert et sans comparateur, qui a pour but d'évaluer la pharmacocinétique (partie A) ainsi que l'innocuité et l'efficacité (partie B) de l'association ELX/TEZ/IVA. La partie B a été réalisée sur 75 enfants âgés de 2 à 5 ans, présentant un diagnostic de FK. Pour y être admis, les patients devaient peser au moins 10 kg au moment de l'enrôlement dans l'étude et être homozygotes pour la mutation  $\Delta F508$  du gène *CFTR*, ou hétérozygotes pour la mutation  $\Delta F508$  avec une mutation associée à une activité minimale. Les patients présentant un poids corporel d'au moins 14 kg recevaient, par voie orale, un sachet de granules comprenant 100 mg d'éléxacaftor, 50 mg de tézacaftor et 75 mg d'ivacaftor le matin, ainsi qu'un sachet de granules comprenant 75 mg d'ivacaftor le soir. Ceux dont le poids corporel était inférieur à 14 kg recevaient le traitement à la dose réduite de 80 mg d'éléxacaftor, 40 mg de tézacaftor et 59,5 mg d'ivacaftor le matin, ainsi que 59,5 mg d'ivacaftor le soir. Tous poursuivaient leurs traitements usuels pour la FK, mais devaient avoir cessé tout modulateur de la protéine CFTR depuis au moins 28 jours.

Le paramètre d'évaluation principal est l'innocuité. Les mesures d'efficacité, telles la variation absolue du  $LCI_{2,5}$  et la variation de l'IMC, constituent des paramètres d'évaluation secondaires. Les principaux résultats d'efficacité issus de la partie B, obtenus sur la population en intention de traiter modifiée après 24 semaines de traitement, sont présentés dans le tableau suivant.

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

### Principaux résultats d'efficacité de l'étude VX20-445-111 (Goralski 2023)

| Paramètre d'évaluation à la semaine 24                            | ELX/TEZ/IVA<br>(n = 75)                     |
|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Variation absolue du LCl <sub>2,5</sub> (en unités) <sup>a</sup>  | (n = 50)<br>-0,83<br>IC95 % (-1,01 à -0,66) |
| Variation absolue de l'excrétion de chlore dans la sueur (mmol/l) | (n = 69)<br>-57,9<br>IC95 % (-61,3 à -54,6) |
| Variation absolue de l'IMC (kg/m <sup>2</sup> )                   | +0,03<br>IC95 % (-0,1 à 0,17)               |
| Variation absolue du score-z de l'IMC selon l'âge                 | +0,10<br>IC95 % (0,00 à 0,20)               |
| Taux annuel d'exacerbations pulmonaires estimé                    | 0,32                                        |

ELX/TEZ/IVA : Éléxacaftor/tézacaftor/ivacaftor; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; IMC : Indice de masse corporelle; LCl<sub>2,5</sub> : Indice de clairance pulmonaire.

a Test effectué chez les enfants âgés d'au moins 3 ans.

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

- Le paramètre d'évaluation principal est l'innocuité. La courte durée de l'étude et le petit échantillonnage limitent toutefois la capacité à détecter des effets indésirables peu fréquents ou rares. Par ailleurs, le devis ouvert pourrait avoir influencé les résultats d'innocuité.
- Les paramètres d'efficacité sont pertinents. Toutefois, étant donné que le suivi de l'efficacité des modulateurs de la protéine CFTR est difficilement objectivable chez les personnes âgées de moins de 6 ans, l'interprétation des résultats d'efficacité est limitée. L'absence de comparateur, la courte période de l'étude et le petit échantillonnage limitent également l'appréciation de ces données.
- Le taux d'observance des traitements à l'étude est très élevé et le nombre d'abandons, très faible.

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

- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Dans la partie B, ceux-ci présentent un âge moyen de 4,1 ans, une concentration moyenne de chlore dans la sueur de 100,7 mmol/l, un IMC moyen de 15,79 et un score-z de l'IMC selon l'âge de 0,09.
- Les traitements à l'étude sont administrés en ajout aux traitements usuels pour la prise en charge des symptômes de la maladie, ce qui reflète la façon dont l'association ELX/TEZ/IVA serait utilisée dans la pratique clinique au Québec.
- De l'avis des cliniciens consultés, malgré quelques différences, la population étudiée est somme toute représentative de celle âgée de 2 à 5 ans qui serait traitée au Québec.

Les résultats d'efficacité de l'étude VX20-445-111 suggèrent que l'association ELX/TEZ/IVA génère à court terme de légers bénéfices sur la fonction pulmonaire, mesurés par la variation du LCl<sub>2,5</sub>. Cependant, il est difficile de transposer ce résultat à la pratique clinique, notamment en raison de l'absence de comparateur, de l'absence d'un seuil de signification clinique minimal et du manque de reproductibilité associé à ce test.

Quant au taux annualisé d'exacerbation pulmonaire observé, il est considéré comme très faible, notamment lorsqu'il est comparé à celui d'une étude menée chez des enfants âgés de moins de 5 ans atteints de FK non traités par modulateur CFTR, qui était de 3,66 (Byrnes 2013). Considérant que l'étude

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

a été menée pendant la pandémie de COVID-19, dans un contexte particulier de distanciation sociale où l'exposition aux virus et bactéries était réduite, la validité de ce résultat est remise en doute. Par ailleurs, le devis de 24 semaines est trop court pour bien apprécier ces données.

Les résultats de l'étude suggèrent également le maintien à court terme de l'IMC et du score-z de l'IMC des enfants âgés de 2 à 5 ans atteints de FK. Considérant la difficulté des jeunes patients atteints de FK à obtenir le maintien ou l'amélioration de ces paramètres, les résultats observés sur ces marqueurs de l'état nutritionnel sont jugés d'intérêt clinique. Toutefois, le suivi de 24 semaines n'est pas suffisant pour bien apprécier ces données.

Finalement, les résultats indiquent que l'association ELX/TEZ/IVA augmente l'activité de la protéine CFTR, laquelle est impliquée dans la physiopathologie de la FK, comme illustré par la diminution du taux de chlorure dans la sueur, à l'instar de ce qui a été observé chez la population âgée de 6 ans ou plus. Notons qu'aucune donnée ne fournit de renseignement sur la capacité de l'association ELX/TEZ/IVA à prévenir ou à retarder des conséquences de la maladie, tels les dommages pulmonaires irréversibles, si le médicament est administré dès l'âge de 2 ans, plutôt qu'à 6 ans, comme le permet l'indication de paiement actuellement en vigueur.

En résumé, les résultats d'efficacité de l'étude VX20-445-111 dans la population âgée de 2 à 5 ans sont empreints d'incertitudes et leur interprétation est hasardeuse.

Au cours de l'étude, 98,7 % des patients ont présenté des effets indésirables, lesquels étaient pour la plupart de gravité légère (62,7 %) ou modérée (36 %). Les effets indésirables communs incluent la toux, la pyrexie et la rhinorrhée. Les effets indésirables graves et les abandons en raison des effets indésirables ont été peu fréquents (2,7 % et 1,3 %, respectivement). L'élévation des enzymes hépatiques et les éruptions cutanées comptent parmi les événements d'intérêt particulier devant être suivis en cours de traitement. Toutefois, leur incidence n'est pas jugée inquiétante par les cliniciens consultés. Globalement, l'association ELX/TEZ/IVA est bien tolérée chez les enfants âgés de 2 à 5 ans; son profil d'innocuité dans cette population est similaire à celui observé chez les enfants plus âgés, les adolescents et les adultes.

#### *Pharmacocinétique*

Comme rapporté dans la monographie de produit de Trikafta<sup>MC</sup>, les résultats d'une analyse pharmacocinétique populationnelle montrent que les concentrations d'ELX, TEZ et IVA chez les enfants âgés de 2 à 5 ans se situent dans les fourchettes d'exposition dont l'innocuité et l'efficacité ont été précédemment démontrées chez les adolescents et les adultes. Ces résultats appuient la nouvelle présentation sous forme de granules de l'association ELX/TEZ/IVA.

#### *Comparaison indirecte*

Le fabricant a soumis une comparaison indirecte non publiée ayant pour but d'estimer l'efficacité clinique de Trikafta par rapport au placebo chez les patients atteints de FK âgés de 2 à 5 ans. La comparaison a été faite en extrapolant les comparaisons indirectes effectuées chez les populations de 6 à 11 ans et de 12 ans ou plus à la population d'intérêt.

Plusieurs limites méthodologiques ont été relevées lors de l'analyse de cette comparaison indirecte. Parmi celles-ci, notons que le paramètre d'efficacité sélectionné, soit la variation du ppVEMS, n'est pas un

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

paramètre mesurable chez la population de 2 à 5 ans et n'est donc pas approprié. Par ailleurs, les hypothèses d'extrapolation des populations de 6 à 11 ans et de 12 ans ou plus à la population d'intérêt ne peuvent être retenues en raison de la présentation distincte de la maladie chez les enfants âgés de moins de 6 ans. Ainsi, les résultats de cette comparaison indirecte ne peuvent être considérés dans les présents travaux.

#### *Étude VX19-445-107*

Dans la population âgée de 6 ans ou plus, les données de prolongation de l'étude VX18-445-106, issues de l'étude VX19-445-107, semblent indiquer que les bénéfices de l'association ELX/TEZ/IVA sur les différents paramètres d'efficacité se maintiennent jusqu'à 96 semaines. Au cours des 96 semaines de traitement par l'association ELX/TEZ/IVA, 7 des 66 enfants de l'étude ont présenté une exacerbation pulmonaire (taux annualisé de 0,04) et 1 enfant a été hospitalisé. Ces données appuient l'efficacité à long terme de l'association ELX/TEZ/IVA dans une jeune population.

#### *Considérations éthiques concernant la réalisation d'un essai clinique comparatif*

D'un point de vue éthique, il serait difficile aux parents d'enfants âgés de 2 à 5 ans atteints de FK et porteurs d'une mutation  $\Delta F508$  sur au moins 1 allèle du gène *CFTR* de consentir à la conduite d'une étude longitudinale comparative contre placebo qui évaluerait la capacité de l'association ELX/TEZ/IVA à prévenir ou à retarder les complications de la maladie, puisque ce traitement a déjà été démontré comme étant efficace chez des populations plus âgées. En absence d'une telle étude, il demeure difficile de démontrer les bénéfices de commencer le traitement par l'association ELX/TEZ/IVA chez les enfants de 2 à 5 ans. Lors de telles études, il est important de veiller à ne pas exposer les participants à un risque superflu, particulièrement chez les populations de jeunes enfants. Cette situation rend incertaine la possibilité d'obtenir des résultats sur ce type de comparaison.

#### **Perspective du patient**

Au cours de l'évaluation du Trikafta<sup>MC</sup>, des communications de proches aidants et de l'association de patients *Fibrose kystique Canada* ont été reçues. Les informations mentionnées ci-dessous sont issues de témoignages de parents d'enfants de 2 à 12 ans atteints de FK ainsi que d'un sondage canadien mené en 2021 chez des patients adultes et des proches aidants d'adultes ou d'enfants atteints de FK.

La FK est une maladie multisystémique qui affecte grandement l'existence de la personne atteinte. Elle implique des traitements quotidiens intensifs tout au long de la vie du patient, comme la physiothérapie respiratoire, les suppléments nutritionnels, les bronchodilatateurs et les agents mucolytiques, lesquels requièrent un temps important d'administration et représentent un lourd fardeau. Par ailleurs, ils offrent peu de promesses d'amélioration ou de guérison de la maladie, seulement un espoir de ralentir sa progression.

Chez les enfants âgés de 2 à 5 ans, la routine exigeante qu'impose la maladie altère de façon significative la qualité de vie des proches aidants, qui sont responsables de l'administration et la gestion des traitements, en plus de celle des patients. Les repas et les activités sont planifiés en fonction des soins et les activités sociales sont souvent limitées afin de prévenir les infections. De plus, de nombreuses visites en clinique de soins sont nécessaires, ce qui peut engendrer des coûts importants. Les proches aidants rapportent également un impact sur leur santé mentale, leur assiduité au travail ainsi que sur les relations avec leurs familles et amis.

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

Les attentes des proches aidants sont fondées sur les résultats observés chez la population âgée de 6 ans ou plus, soit l'amélioration de la qualité de vie, le maintien de la fonction pulmonaire, la réduction de l'utilisation des divers traitements de soutien ainsi que la prolongation de la survie. Les proches aidants souhaiteraient que tous les patients admissibles à l'association ELX/TEZ/IVA selon l'indication de Santé Canada y aient accès et fondent beaucoup d'espoir sur ce traitement dont les bénéfices ont largement été démontrés chez la population plus âgée.

### **Perspective du clinicien**

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu 1 communication de clinicien. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent également de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

De l'avis des cliniciens consultés, l'ensemble des données connues sur l'association ELX/TEZ/IVA appuie adéquatement l'extension de son accès aux patients âgés de 2 ans ou plus qui présentent une mutation  $\Delta F508$  sur au moins 1 allèle du gène *CFTR*. En effet, les résultats issus des études menées sur les patients âgés de 2 à 5 ans indiquent que ce traitement est bien toléré chez cette population. Le profil d'innocuité est jugé cohérent avec celui observé chez les enfants plus âgés, les adolescents et les adultes, ce qui est rassurant. Bien que l'efficacité de l'association ELX/TEZ/IVA soit difficilement mesurable chez les enfants âgés de moins de 6 ans, elle n'est pas remise en doute par les cliniciens, considérant le mécanisme d'action de la molécule qui cible la cause de la maladie, ainsi que les résultats d'efficacité obtenus chez la population âgée de 6 à 11 ans et de 12 ans ou plus. Par ailleurs, selon les cliniciens, il est rassurant de constater que dans l'étude de prolongation menée chez les enfants âgés de 6 à 11 ans l'efficacité et l'innocuité se maintiennent dans le temps. Ce résultat est d'intérêt clinique puisque l'association ELX/TEZ/IVA sera introduite chez des patients encore plus jeunes et utilisée sur une plus longue période. Bien qu'aucune donnée ne soit connue en ce qui concerne les enfants âgés de 2 à 5 ans hétérozygotes pour la mutation  $\Delta F508$  du gène *CFTR* avec une mutation associée à une activité résiduelle de la protéine CFTR ou affectant l'ouverture du canal, les cliniciens estiment que les données issues des études menées sur les patients âgés de 12 ans ou plus présentant ces génotypes peuvent être extrapolées à cette population. Ils mentionnent qu'il n'y a aucune raison de croire que les patients ayant ces génotypes présenteraient des réponses différentes. L'ensemble des données consultables suscitent ainsi l'espoir d'une meilleure prise en charge chez les cliniciens consultés. Cet espoir serait également perceptible chez les familles des enfants atteints.

Les cliniciens considèrent que l'association ELX/TEZ/IVA devrait être utilisée le plus tôt possible dans la thérapie afin de prévenir des dommages irréversibles dans l'arbre bronchique et les différentes conséquences de la maladie. Puisque ce traitement cible le défaut à l'origine de la maladie, ils jugent plausible qu'il prévienne ou retarde l'apparition des dommages pulmonaires chez les enfants encore asymptomatiques. De plus, ils soulignent que le Québec s'est doté d'un programme de dépistage néonatal afin d'être en mesure de traiter précocement les enfants, de prévenir les complications et, ultimement, de prolonger leur survie.

Les cliniciens consultés rapportent que l'association ELX/TEZ/IVA, en ajout aux meilleurs soins de soutien, a modifié le paradigme de la prise en charge de la FK. En effet, les bénéfices cliniques que procure cette approche thérapeutique, notamment sur le plan de la fonction respiratoire et de l'état nutritionnel, sont jugés importants et permettent d'espacer les visites médicales. Les cliniciens considèrent que

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

l'amélioration soutenue de tous les indicateurs d'efficacité reconnus devrait se traduire par un avantage de survie, bien que son ampleur soit difficile à estimer. Par ailleurs, puisque près de 90 % des patients atteints de FK seraient porteurs d'au moins 1 mutation  $\Delta F508$  du gène *CFTR*, la grande majorité de la population atteinte de FK au Québec pourrait en bénéficier.

Bien que les patients espèrent que l'efficacité de l'association ELX/TEZ/IVA leur permettra de réduire ou de cesser les traitements usuels pour la prise en charge des symptômes de la maladie, les cliniciens soulignent que ce traitement devrait être administré en ajout aux soins de soutien. En effet, en attendant les résultats d'études portant sur l'impact de l'association ELX/TEZ/IVA sur les soins de soutien, les cliniciens insistent sur l'importance d'encourager les patients à poursuivre leurs traitements usuels afin d'éviter la détérioration de leur condition.

#### PRINCIPAUX CONSTATS ET INCERTITUDES – VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, ainsi que des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur la valeur thérapeutique :

##### Contexte

- La FK est une maladie génétique mortelle touchant 1 nouveau-né sur 2 500 au Québec. Près de 90 % des patients atteints de FK seraient porteurs d'une mutation  $\Delta F508$  sur au moins 1 allèle du gène *CFTR*.
- Cette maladie affecte différents organes, dont les poumons. La majorité des décès qui surviennent sont liés à l'atteinte pulmonaire.
- Au Québec, un programme de dépistage néonatal de la FK est instauré depuis 2018.
- Les traitements de soutien usuels de la FK incluent la physiothérapie respiratoire, des bronchodilatateurs, des anti-inflammatoires, des agents mucolytiques, des antibiotiques, des suppléments nutritionnels, des vitamines liposolubles et des préparations d'enzymes pancréatiques.
- Il existe un besoin de nouvelles options capables d'atteindre efficacement les objectifs thérapeutiques, et dont l'administration et la gestion seraient facilitées. Des options bien tolérées pouvant améliorer la qualité de vie et prolonger la survie des patients sont également recherchées.
- L'association ELX/TEZ/IVA est actuellement inscrite sur les listes des médicaments pour le traitement des personnes atteintes de FK âgées de 6 ans ou plus et qui présentent au moins 1 mutation  $\Delta F508$  du gène *CFTR*.
- Dans la population âgée de moins de 6 ans, seul l'ivacaftor est actuellement inscrit sur les listes des médicaments et son indication de paiement cible les patients présentant une mutation G551D du gène *CFTR*, dont la prévalence est faible au Québec. Ainsi, dans cette population, il existe un besoin de nouvelles options capables de renverser le cours de la maladie ou d'empêcher le déclin prématuré de la fonction respiratoire et d'améliorer leur qualité de vie.

##### Données cliniques

- Le suivi de l'efficacité des modulateurs de la protéine CFTR est difficilement objectivable chez les personnes âgées de moins de 6 ans. Les résultats d'une étude de faible qualité méthodologique ne permettent pas d'apprécier quantitativement l'efficacité de l'association ELX/TEZ/IVA chez des

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

patients âgés de 2 à 5 ans. L'association ELX/TEZ/IVA entraîne une augmentation de l'activité de la protéine CFTR, laquelle est impliquée dans la physiopathologie de la FK.

- Aucune donnée ne fournit de renseignement sur la capacité de l'association ELX/TEZ/IVA à prévenir ou à retarder des conséquences de la maladie telles que les dommages pulmonaires irréversibles, si le médicament est administré dès l'âge de 2 ans plutôt qu'à 6 ans, comme le permet l'indication de paiement actuellement en vigueur.
- L'association ELX/TEZ/IVA est bien tolérée chez les enfants âgés de 2 à 5 ans. Son profil d'innocuité est similaire entre les jeunes enfants, les adolescents et les adultes.
- Selon les cliniciens consultés, l'efficacité de l'association ELX/TEZ/IVA pour contrôler la maladie, bien que difficilement mesurable chez les enfants de moins de 6 ans, n'est pas remise en doute. Ils insistent sur l'importance de commencer le traitement le plus tôt possible afin de prévenir des dommages pulmonaires irréversibles et les conséquences de la maladie.
- Les données actuellement consultables appuient la nouvelle présentation sous forme de granules de l'association ELX/TEZ/IVA.

#### **Délibération sur la valeur thérapeutique**

Les membres du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès sont unanimement d'avis de reconnaître la valeur thérapeutique de l'association éléxacaftor/tézacaftor/ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) chez les patients atteints de fibrose kystique (FK), âgés de 2 ans ou plus et qui présentent une mutation  $\Delta F508$  sur au moins 1 allèle du gène *CFTR*.

#### **Motifs de la position unanime**

- La valeur thérapeutique de l'association ELX/TEZ/IVA a déjà été reconnue par l'INESSS chez les patients âgés de 6 ans ou plus présentant une mutation  $\Delta F508$  sur au moins 1 allèle du gène *CFTR*. À l'instar des cliniciens consultés, les membres reconnaissent que ce traitement a modifié le paradigme de traitement de la FK.
- Les membres soulignent la faiblesse des données soumises pour évaluer la capacité de l'association ELX/TEZ/IVA à contrôler la maladie chez les patients âgés de 2 à 5 ans ou pour apprécier les bénéfices de son administration dès l'âge de 2 ans plutôt qu'à partir de 6 ans, comme le permet actuellement l'indication de paiement en vigueur. Néanmoins, ils reconnaissent que la FK se déclare dès la naissance et qu'elle est difficilement objectivable par des paramètres standards reconnus chez les enfants âgés de moins de 6 ans.
- Malgré l'absence d'une démonstration robuste et quantifiable des bénéfices cliniques de l'amorce de l'association ELX/TEZ/IVA avant l'âge de 6 ans, les membres estiment plausible que le traitement administré dès l'âge de 2 ans puisse contrôler l'évolution de la maladie, considérant son activité sur la protéine CFTR chez les patients âgés de 2 ans ou plus et son efficacité démontrée dans les populations âgées de 6 ans ou plus.
- Les membres sont sensibles aux propos des cliniciens concernant l'importance de traiter la FK le plus précocement possible afin de prévenir ou, du moins, retarder les conséquences de la maladie à long terme. Ils mentionnent que le programme de dépistage néonatal de la FK mis en place au Québec en 2018 vise à détecter et à offrir de façon précoce des traitements. Ainsi, les membres jugent que l'instauration précoce d'un modulateur du gène *CFTR* pourrait se traduire à long terme par un avantage de survie, bien que son ampleur soit difficile à estimer.

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

- Le profil d'innocuité de l'association ELX/TEZ/IVA rapporté chez les enfants âgés de 2 à 5 ans est semblable à celui observé chez les patients âgés de 6 ans ou plus, ce qui est jugé rassurant par les membres.
- Les membres considèrent que la nouvelle présentation de l'association ELX/TEZ/IVA sous forme de granules est adaptée à l'administration chez des enfants âgés de 2 à 5 ans. Les données consultables appuient son utilisation dans cette population.
- L'association ELX/TEZ/IVA pourrait combler un besoin de santé jugé comme important dans la population âgée de 2 ans ou plus.

#### JUSTESSE DU PRIX

Le coût d'acquisition du Trikafta<sup>MC</sup> se trouve dans le tableau suivant.

#### Coût d'acquisition du Trikafta<sup>MC</sup>

| Médicament                                                                     | Posologie considérée <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                         | Prix unitaire <sup>b</sup>                               | Coût d'acquisition du traitement par année <sup>c</sup> |
|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| Éléxacaftor/tézacaftor/ivacaftor et ivacaftor Granules, Trikafta <sup>MC</sup> | Moins de 14 kg : 1 sachet éléxacaftor (80 mg)/tézacaftor (40 mg)/ivacaftor (60 mg) le matin et 1 sachet ivacaftor (59,5 mg) le soir<br><br>14 kg ou plus : 1 sachet éléxacaftor (100 mg)/tézacaftor (50 mg)/ivacaftor (75 mg) le matin et 1 sachet ivacaftor (75 mg) soir | 23 520 \$ par emballage combiné <sup>d</sup> de 28 jours | 306 810 \$                                              |

a La posologie considérée, selon le poids de l'enfant, est celle recommandée dans la monographie de produit.

b Il s'agit des prix de vente garantis soumis par le fabricant.

c Ce calcul tient compte d'une utilisation parfaite des médicaments. Il exclut toutefois le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste, le cas échéant.

d Selon le poids de l'enfant, 2 trousses procurant 28 jours de traitement sont fournies. La 1<sup>re</sup>, destinée aux enfants de moins de 14 kg, contient 4 enveloppes de 7 sachets de granules combinant éléxacaftor (80 mg), tézacaftor (40 mg) et ivacaftor (60 mg), ainsi que 7 sachets d'ivacaftor (59,5 mg). La 2<sup>e</sup>, pour les enfants de 14 kg ou plus, contient 4 enveloppes de 7 sachets de granules combinant éléxacaftor (100 mg), tézacaftor (50 mg) et ivacaftor (75 mg), ainsi que 7 sachets d'ivacaftor (75 mg).

#### RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Une analyse coût-utilité comparant l'association ELX/TEZ/IVA aux meilleurs soins de soutien chez les enfants atteints de fibrose kystique âgés de 2 à 5 ans a été soumise par le fabricant. Elle repose sur les données d'efficacité tirées de la comparaison indirecte précitée. Au sein de celle-ci, les bienfaits de l'association ELX/TEZ/IVA sur la fonction pulmonaire (maintien du ppVEMS et réduction des exacerbations pulmonaire) des enfants âgés de 2 à 5 ans sont extrapolés à partir de résultats d'études réalisées chez des patients âgés de 6 à 11 ans et de 12 ans ou plus.

Selon l'INESSS, la comparaison indirecte retenue comporte des limites méthodologiques et aucune conclusion ne peut être tirée de ses résultats. Pour cette raison, l'analyse coût-utilité du fabricant ne peut être retenue. En l'absence de donnée d'efficacité comparative, l'INESSS ne peut se prononcer sur l'efficacité d'une amorce précoce de l'association ELX/TEZ/IVA, soit chez des enfants âgés de 2 à 5 ans comparativement à la population des 6 à 11 ans. Toutefois, il convient de noter que l'amorce dès l'âge de

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

2 ans impliquerait un coût additionnel d'environ 1,2 M\$ par personne, et ce, pour des bénéfices cliniques non démontrés sur la prévention des conséquences de la maladie.

À titre de rappel, le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) mesuré pour les enfants de 6 à 11 ans était de 1 082 650 \$/QALY gagné ([INESSS, 2022](#)). Avec un coût additionnel de 1,2 M\$ et des bénéfices cliniques à ce jour inconnus, si un RCUI pouvait être calculé pour une population âgée de 2 à 5 ans, il serait vraisemblablement plus élevé que celui mesuré pour les enfants de 6 à 11 ans.

Enfin, il n'est pas attendu que les modifications suggérées de l'indication reconnue pour le paiement, autres que celle concernant l'âge au début du traitement, aient une incidence sur les constats économiques émis antérieurement ([INESSS 2021](#), [INESSS 2022](#)). Rappelons également que l'association ELX/TEZ/IVA a déjà fait l'objet d'ententes d'inscription confidentielles ([RAMQ 2022](#), [RAMQ 2023](#)).

#### **CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX, ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES**

En raison des divers symptômes de la maladie, les patients souffrant de FK ont fréquemment recours aux services de santé et de services sociaux. Leur prise en charge est réalisée par des équipes multidisciplinaires pouvant faire appel à un nombre élevé de spécialités (pneumologie, gastro-entérologie, infectiologie, inhalothérapie, nutrition, endocrinologie, pharmacie, oto-rhino-laryngologie, génétique, psychologie/psychiatrie, travail social).

En 2021, les patients canadiens atteints de FK ont été hospitalisés en moyenne de 10 (enfants) à 11 jours (adultes) et ont reçu des traitements intraveineux à domicile, en médiane, de 12 (enfants) à 14 jours (adultes) (Fibrose kystique Canada). Les hospitalisations sont principalement liées aux exacerbations pulmonaires et, dans une moindre mesure, aux obstructions intestinales. Elles sont coûteuses en raison de leur durée et du nombre important de ressources qu'elles sollicitent.

Bien que la maladie soit généralement plus légère durant l'enfance, la nature des symptômes, la vitesse de leur survenue et la gravité de l'atteinte clinique varient d'un individu à l'autre. Par conséquent, le niveau d'utilisation des ressources du système de santé pour le traitement des enfants âgés de 2 à 5 ans, par rapport à celui des enfants plus âgés, est difficile à estimer. Advenant que le traitement par l'association ELX/TEZ/IVA dès l'âge de 2 ans prévienne ou retarde des conséquences de la maladie comme les exacerbations pulmonaires et les dommages irréversibles dans l'arbre bronchique, il pourrait réduire l'utilisation des ressources liées à la prise en charge des complications de la FK.

#### **Analyse d'impact budgétaire**

Un examen sommaire de l'analyse d'impact budgétaire fournie par le fabricant a été effectué. Au cours de celui-ci, des analyses de sensibilité ont été réalisées sur les valeurs et paramètres ayant une incidence sur la population admissible au traitement, le marché et les parts de marché, ainsi que le coût des traitements et les facteurs influençant ce coût. Après cet examen, l'INESSS s'attend à ce que le remboursement de l'association ELX/TEZ/IVA pour ce groupe d'âge ait une incidence sur 3 ans supérieure à 10 M\$ sur le budget de la RAMQ. Comme fixé par les modalités de sa mesure temporaire d'allègement des évaluations scientifiques économiques ([Avis aux fabricants, 2023](#)), il a donc réalisé une analyse d'impact budgétaire.

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

Les principales hypothèses de ces analyses ainsi que leurs résultats sont présentés ci-dessous.

### Principales hypothèses des analyses d'impact budgétaire

| Paramètre                                                                  | Valeurs (valeurs autres)                                 |                                      |
|----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|--------------------------------------|
|                                                                            | Fabricant                                                | INESSS                               |
| <b>POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT</b>                                 |                                                          |                                      |
| Nombre annuel cumulatif de personnes admissibles au traitement (sur 3 ans) | ■, ■ et ■                                                | 23, 23 et 23 <sup>a</sup>            |
| <b>MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS</b>                                  |                                                          |                                      |
| Parts de marché de l'association ELX/TEZ/IVA (sur 3 ans)                   | ■, ■ et ■ %                                              | 90, 92 et 96 %                       |
| Principale provenance de ces parts de marché                               | Meilleurs soins de soutien et 1 autre modulateur de CFTR | Ajout aux meilleurs soins de soutien |
| Intégration des patients dans l'analyse                                    | Annuel                                                   | Annuel                               |
| <b>COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT</b>                |                                                          |                                      |
| Coût moyen par personne traitée (sur 3 ans)<br>ELX/TEZ/IVA                 | ■ \$                                                     | 887 011 \$                           |

ELX/TEZ/IVA : Association éléxacaftor/tézacaftor/ivacaftor; CFTR: *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*.

a Il s'agit de patients-années. En effet, à partir de l'année 2, la cohorte de patients atteignant les 2 ans est considérée dans l'analyse en remplaçant progressivement celle de 5 ans atteignant les 6 ans. Pour rappel, à partir de 6 ans, l'association éléxacaftor/tézacaftor/ivacaftor est déjà remboursée.

L'analyse d'impact budgétaire réalisée par l'INESSS comprend notamment ces différences :

- Nombre annuel cumulatif de personnes admissibles au traitement : Pour estimer le nombre de patients québécois âgés de 2 à 5 ans admissibles à l'association ELX/TEZ/IVA, l'INESSS a utilisé les données récentes du Rapport de données annuel 2021 du Registre canadien sur la fibrose kystique ([Fibrose kystique Canada, 2023](#)). Également, un taux de couverture par le régime public d'assurance médicaments (28 %) inférieur à celui suggéré par le fabricant est retenu dans l'analyse de l'INESSS.
- Parts de marchés de l'association ELX/TEZ/IVA : L'INESSS a revu à la hausse les parts de marché estimées par le fabricant. Selon les cliniciens consultés, compte tenu du fait que ces enfants sont diagnostiqués et pris en charge dès la naissance grâce à un dépistage néonatal, ils s'attendent à ce que la quasi-totalité des patients commencent à recevoir l'association ELX/TEZ/IVA dès son inscription.

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

**Impacts budgétaires de la modification de l'indication reconnue pour le paiement de Trikafta<sup>MC</sup> sur la Liste des médicaments pour le traitement de la fibrose kystique pour y inclure la population âgée de 2 à 5 ans présentant au moins 1 mutation F508del dans le gène régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique**

| Perspective du budget de la RAMQ |                                       | An 1                            | An 2         | An 3         | Total           |
|----------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------|--------------|--------------|-----------------|
| <b>FABRICANT</b>                 | Nombre de personnes                   |                                 |              |              |                 |
|                                  | Impact brut <sup>a</sup>              | \$                              | \$           | \$           | \$              |
|                                  | Impact net <sup>b</sup>               | \$                              | \$           | \$           | \$              |
| <b>INESSS<sup>c</sup></b>        | Nombre de personnes                   | 21                              | 21           | 22           | 33 <sup>d</sup> |
|                                  | Impact brut <sup>a</sup>              | 6 443 010 \$                    | 6 443 010 \$ | 6 749 820 \$ | 19 635 840 \$   |
|                                  | Impact net <sup>b</sup>               | 6 459 339 \$                    | 6 459 339 \$ | 6 766 927 \$ | 19 685 606 \$   |
|                                  | Analyses de sensibilité déterministes | Scénario inférieur <sup>e</sup> |              |              | 18 438 967 \$   |
|                                  |                                       | Scénario supérieur <sup>f</sup> |              |              | 20 620 607 \$   |

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

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

c À des fins de simplification, ces coûts sont présumés entièrement assumés par la RAMQ, alors que dans les faits, certaines catégories de bénéficiaires en assument une partie par le biais d'une franchise et d'une coassurance.

d Nombre total de personnes distinctes qui auront amorcé le traitement sur 3 ans.

e Les estimations sont réalisées, sur l'impact net, en tenant compte de parts de marché de l'association ELX/TEZ/IVA plus faibles (85, 87 et 90 %) sur 3 ans.

f Les estimations sont réalisées, sur l'impact net, en tenant compte des parts de marchés de l'association ELX/TEZ/IVA plus élevés (95, 98 et 100 %) sur 3 ans.

Cette incidence budgétaire estimée pour les enfants âgés de 2 à 5 ans s'ajoute à celle estimée lors de ses précédentes évaluations ([INESSS 2021](#), [INESSS 2022](#)).

Enfin, il n'est pas attendu que les modifications suggérées de l'indication reconnue pour le paiement, autres que celle concernant l'âge à l'instauration du traitement, aient une incidence additionnelle sur le budget de la RAMQ.

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

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

#### Valeur thérapeutique

- L'association ELX/TEZ/IVA est actuellement inscrite sur les listes des médicaments pour le traitement des personnes atteintes de FK et âgées de 6 ans ou plus qui présentent au moins 1 mutation  $\Delta F508$  du gène *CFTR*.
- Chez les enfants âgés de 2 à 5 ans, l'accès aux modulateurs CFTR étant limité, la prise en charge de la maladie repose essentiellement sur les traitements usuels, lesquels incluent la physiothérapie respiratoire, des bronchodilatateurs, des anti-inflammatoires, des agents mucolytiques, des antibiotiques, des suppléments nutritionnels, des vitamines liposolubles et des préparations d'enzymes pancréatiques.

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

- Dans la population âgée de moins de 6 ans, il existe un besoin de nouvelles options capables de renverser le cours de la maladie ou d'empêcher le déclin prématuré de la fonction respiratoire et d'améliorer leur qualité de vie.
- Le suivi de l'efficacité des modulateurs de la protéine CFTR est difficilement objectivable chez les personnes âgées de moins de 6 ans. Les résultats d'une étude menée chez des patients âgés de 2 à 5 ans indiquent que l'association ELX/TEZ/IVA augmente l'activité de la protéine CFTR.
- Les bénéfices cliniques de l'instauration d'un traitement par l'association ELX/TEZ/IVA chez les patients âgés de 2 à 5 ans reposent sur une plausibilité biologique basée sur le mécanisme d'action qui cible la cause de la maladie, ainsi que sur les résultats d'efficacité obtenus chez la population âgée de 6 à 11 ans et de 12 ans ou plus.
- L'association ELX/TEZ/IVA est bien tolérée chez les enfants âgés de 2 à 5 ans. Son profil d'innocuité est similaire entre les jeunes enfants, les adolescents et les adultes.
- Selon les cliniciens consultés, le traitement par l'association ELX/TEZ/IVA doit être amorcé le plus tôt possible afin de prévenir des dommages pulmonaires irréversibles et les conséquences de la maladie.
- Les données actuellement consultables appuient la nouvelle présentation sous forme de granules de l'association ELX/TEZ/IVA.

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

- Le coût annuel d'acquisition de l'association ELX/TEZ/IVA est de 306 810 \$.
- En l'absence de données cliniques comparatives quantifiables chez les enfants âgés de 2 à 5 ans, l'efficacité de l'association ELX/TEZ/IVA ne peut être évaluée pour cette indication. Cependant, avec un coût additionnel de 1,2 M\$ et des bénéfices cliniques à ce jour inconnus, si un RCUI pouvait être calculé pour une population âgée de 2 à 5 ans, il serait vraisemblablement plus élevé que celui mesuré pour les enfants de 6 à 11 ans (1 082 650 \$/QALY gagné).

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

- Advenant que le traitement par l'association ELX/TEZ/IVA dès l'âge de 2 ans prévienne ou retarde des conséquences de maladie, comme des exacerbations pulmonaires et des dommages irréversibles dans l'arbre bronchique, elle pourrait réduire l'utilisation des ressources liées à la prise en charge des complications de la FK.
- Des coûts d'environ 19,6 M\$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ au cours des 3 premières années suivant la modification de l'indication reconnue proposée à l'association ELX/TEZ/IVA sur les listes de médicaments pour le traitement de la fibrose kystique chez les enfants de 2 à 5 ans présentant au moins 1 mutation  $\Delta F508$  sur le gène régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique. Ces estimations reposent sur l'hypothèse selon laquelle 33 patients seraient traités au cours de ces années.

#### **Délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi**

Les membres du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès sont unanimement d'avis d'inscrire Trikafta<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments pour le traitement des personnes âgées de 2 ans ou plus atteintes de la fibrose kystique (FK) et qui présentent une mutation  $\Delta F508$  sur au moins 1 allèle du gène *CFTR*. Cette décision comprend :

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

- la modification de l'indication reconnue pour le paiement pour y inclure la population âgée de 2 à 5 ans;  
et
- l'inscription d'une nouvelle présentation sous forme de granules en sachet de Trikafta<sup>MC</sup> à deux teneurs adaptées selon le poids corporel pour le traitement des enfants âgés de 2 à 5 ans.

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

#### **Motifs de la position unanime**

- La valeur thérapeutique de l'association ELX/TEZ/IVA a déjà été reconnue par l'INESSS chez les patients âgés de 6 ans ou plus, présentant une mutation  $\Delta F508$  sur au moins 1 allèle du gène *CFTR*.
- Les membres reconnaissent que la FK est présente dès la naissance et qu'elle est difficilement objectivable par des paramètres standards reconnus chez les enfants âgés de moins de 6 ans. Ils estiment, en s'appuyant notamment sur les opinions des cliniciens consultés, plausible que le traitement administré dès l'âge de 2 ans puisse retarder l'évolution de la maladie, considérant son activité sur la protéine CFTR chez les patients âgés de 2 ans ou plus et son efficacité démontrée dans les populations âgées de 6 ans ou plus.
- Malgré la faiblesse de la preuve d'efficacité dans la population âgée de 2 à 5 ans, les membres reconnaissent l'importance de traiter précocement la FK afin de prévenir ou, du moins, retarder les conséquences de la maladie à long terme. Ils rappellent que la prise en charge précoce de la FK constitue un objectif du programme de dépistage néonatal de la FK mis en place au Québec en 2018.
- Les membres jugent que l'instauration plus précoce d'un modulateur du gène *CFTR* pourrait se traduire à long terme par un avantage de survie, bien que son ampleur soit difficile à estimer.
- Le profil d'innocuité de l'association ELX/TEZ/IVA rapporté chez les enfants âgés de 2 à 5 ans est semblable à celui observé chez les patients âgés de 6 ans ou plus, ce qui est jugé rassurant par les membres.
- Les membres considèrent que la nouvelle présentation de l'association ELX/TEZ/IVA sous forme de granules est adaptée à l'administration chez des enfants âgés de 2 à 5 ans. Les données consultables appuient son utilisation dans cette population.
- Les membres estiment que le traitement par l'association ELX/TEZ/IVA pourrait réduire l'utilisation des ressources liées à la prise en charge des complications de la FK, particulièrement advenant que son instauration dès l'âge de 2 ans prévienne ou retarde des conséquences de maladie, comme des exacerbations pulmonaires et des dommages irréversibles dans l'arbre bronchique.
- Les membres jugent que le coût de l'association ELX/TEZ/IVA est très élevé. En l'absence de données cliniques comparatives valides, les coûts supplémentaires engendrés par une amorce plus précoce de ce traitement ne peuvent être justifiés par la démonstration de bienfaits cliniques.
- L'incidence budgétaire est jugée très importante pour un faible nombre de patients, ce qui justifie l'atténuation du fardeau économique comme condition d'inscription.

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

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement de l'association ELX/TEZ/IVA pour le traitement de la fibrose kystique dès l'âge de 2 ans constituerait une décision responsable, juste et équitable si son utilisation était encadrée par une indication de paiement et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

#### PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Barry PJ, Mall MA, Álvarez A, et coll.** Triple Therapy for Cystic Fibrosis *Phe508del*-Gating and -Residual Function Genotypes. *N Engl J Med.* 2021 Aug 26;385(9):815-25.
- **Burgel PR, Durieu I, Chiron R et coll.** Rapid improvement after starting elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis and advanced pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;18:18.
- **Byrnes CA, Vidmar S, Cheney JL et coll.** ACFBAL Study Investigators. Prospective evaluation of respiratory exacerbations in children with cystic fibrosis from newborn screening to 5 years of age. *Thorax* 2013;68:643–651.
- **Davies JC et Alton EW.** Monitoring respiratory disease severity in cystic fibrosis. *Respir Care* 2009;54(5):606-17.
- **Edmondson C, Course CW, Doull I.** Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators for cystic fibrosis: a new dawn? *Arch Dis Child* 2021;106(10):941-5.
- **Fibrose kystique Canada.** Rapport de données annuel du Registre Canadien sur la Fibrose Kystique. 2023. Disponible à : <https://www.fibrosekystique.ca/uploads/Rapports-De-Donnees-Annuel-2021-AODA.pdf>
- **Goralski JL, Hoppe JE, Mall MA et coll.** Phase 3 Open-Label Clinical Trial of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children Aged 2-5 Years with Cystic Fibrosis and at Least One *F508del* Allele. *Am J Respir Crit Care Med.* 2023 Jul 1;208(1):59-67.
- **Gouvernement du Québec.** Santé; Fibrose kystique. [En ligne. Page consultée le 6 septembre 2023]: <https://www.quebec.ca/sante/problemes-de-sante/a-z/fibrose-kystique>
- **Griese M, Costa S, Linnemann RW, et coll.** Safety and efficacy of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor for 24 weeks or longer in people with cystic fibrosis and one or more *F508del* Alleles: Interim results of an open-label phase 3 clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;203(3):381-5.
- **Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, et coll.** Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the *F508del* mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2019;394(10212):1940-8.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Avis aux fabricants de médicaments, de dispositifs médicaux liés à l'administration de médicaments et de produits du système du sang. Québec. Qc :INESSS;2022. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_fabricants/20230330\\_Avis\\_aux\\_fabricants\\_Evaluation\\_economique.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_fabricants/20230330_Avis_aux_fabricants_Evaluation_economique.pdf)
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Trikafta<sup>MC</sup>-Traitement de la fibrose kystique. Québec. Qc :INESSS;2021. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Septembre\\_2021/Trikafta\\_2021\\_08.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Septembre_2021/Trikafta_2021_08.pdf).
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Trikafta<sup>MC</sup>-Traitement de la fibrose kystique. Québec. Qc :INESSS;2022. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Aout\\_2022/Trikafta\\_a\\_2022\\_07.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Aout_2022/Trikafta_a_2022_07.pdf)
- **Mall M, Brugh R, Gartner S, et coll.** Wirksamkeit und Sicherheit von ELX/TEZ/IVA bei Kindern mit CF, die heterozygot für *F508del* und eine Minimalfunktionsmutation sind: eine randomisierte, placebokontrollierte Phase-IIIb-Studie. Deutsche Mukoviszidose Tagung (digital), 19-20 november 2021.
- **Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, et coll.** Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor for cystic fibrosis with a single *Phe508del* allele. *N Engl J Med* 2019;381(19):1809-19.

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

- **Nichols DP, Paynter AC, Heltshe SL et coll.** PROMISE Study group. Clinical Effectiveness of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in People with Cystic Fibrosis: A Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022 Mar 1;205(5):529-539.
- **O'Shea KM, O'Carroll OM, Carroll C, et coll.** The efficacy of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis and advanced lung disease. *Eur Respir J* 2021;57(2):2003079.
- **Shteinberg M, Haq IJ, Polineni D et coll.** Cystic fibrosis. *Lancet* 2021;397(10290):2195-211.
- **Sly PD, Brennan S, Gangell C et coll.** Lung disease at diagnosis in infants with cystic fibrosis detected by newborn screening. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180(2):146-52.
- **Stanojevic S, Davis SD, Retsch-Bogart G et coll.** Progression of Lung Disease in Preschool Patients with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195(9):1216-25.
- **Sutharsan S, McKone EF, Downey DG, et coll.** Efficacy and safety of elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor versus tezacaftor plus ivacaftor in people with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a 24-week, multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, phase 3b trial. *Lancet Respir Med.* 2022;10(3):267-77.
- **Vertex Pharmaceuticals (canada) Inc.** Monographie de produit TRIKAFTA<sup>MC</sup>. Toronto; octobre 2023.
- **Wainwright C, McColley SA, McNally P et coll.** Long-Term Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children Aged ≥6 Years with Cystic Fibrosis and At Least One F508del Allele: A Phase 3, Open-Label Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2023 Jul 1;208(1):68-78.
- **Zemanick ET, Taylor-Cousar JL, Davies J et coll.** A phase 3 open-label study of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in children 6 through 11 years of age with cystic fibrosis and at least one *F508del* allele. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203(12):1522-32.

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

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

**ULTOMIRIS<sup>MC</sup>**

***Myasthénie grave généralisée***

**Avis transmis au ministre en novembre 2023**

**Marque de commerce :** Ultomiris

**Dénomination commune :** Ravulizumab

**Fabricant :** Alexion

**Forme :** Solution pour perfusion intraveineuse

**Teneurs :** 10 mg/ml (30 ml) et 100 mg/ml (3 ml et 11 ml)

## **Refus d'inscription**

---

### **RECOMMANDATION**

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Ultomiris<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments pour le traitement des personnes atteintes de myasthénie grave généralisée (MGg), qui présentent des anticorps dirigés contre les récepteurs de l'acétylcholine (anti-RACH), car la valeur thérapeutique n'est pas reconnue.

## **Évaluation**

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

### **DESCRIPTION DU MÉDICAMENT**

Le ravulizumab est un anticorps monoclonal humanisé, qui se lie spécifiquement à la protéine C5 et empêche la formation du complexe terminal du complément C5b et le C5a libre, médiateur pro-inflammatoire. En prévenant la formation du complexe d'attaque membranaire, il réduit le dépôt du

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

complexe de complément terminal C5b-9 à la jonction neuromusculaire et les dommages causés par les anticorps du récepteur d'acétylcholine (RACH) fixant le complément.

Le ravulizumab s'administre par voie intraveineuse (I.V.), selon un schéma posologique basé sur le poids corporel, qui comprend 1 dose de charge de 2 400 à 3 000 mg, puis, 2 semaines plus tard, 1 dose de maintien de 3 000 à 3 600 mg, puis toutes les 8 semaines. Il est indiqué notamment pour « le traitement d'adultes atteints de myasthénie grave généralisée (gMG), qui présentent des anticorps dirigés contre les récepteurs de l'acétylcholine (RACH) ».

## CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la 1<sup>re</sup> évaluation de Ultomiris<sup>MC</sup> par l'INESSS pour cette indication. Il est à noter que l'efgartigimod alfa (Vyvgart<sup>MC</sup>), antagoniste du récepteur du fragment Fc néonatal, est présentement évalué pour la même indication.

## VALEUR THÉRAPEUTIQUE

### Contexte de la maladie

La MG est une maladie auto-immune chronique dans laquelle des anticorps dirigés notamment contre les récepteurs de l'acétylcholine (anti-RACH) se lient à la jonction neuromusculaire, ce qui cause une faiblesse généralisée des muscles. Les personnes atteintes ont généralement une fatigue importante, des troubles oculaires (diplopie, ptose), de déglutition ou de la fonction respiratoire, et des difficultés motrices qui fluctuent au courant de la journée. Les exacerbations varient de l'augmentation des symptômes à des crises myasthéniques pouvant mener à des hospitalisations, voire des difficultés respiratoires possiblement, mais rarement, mortelles. Selon des données ontariennes, l'incidence de la MG serait de 2,3 cas par 100 000 habitants et la prévalence, de 32 patients par 100 000 habitants (Breiner 2016).

La sévérité de la maladie est catégorisée de I à V, selon la classification de la *Myasthenia Gravis Foundation of America* (MGFA), dont le niveau I indique une atteinte uniquement oculaire et le niveau V, la nécessité d'une intubation (MGFA 2021). Environ 15 % des patients ont la forme oculaire de la maladie, soit une faiblesse limitée aux paupières et aux muscles oculaires; le reste évolue vers la forme généralisée de la MG (stades MGFA II à V) (Pelak 2021). Cette dernière peut être très invalidante et associée à une atteinte importante de la qualité de vie des patients, en raison d'une fatigabilité marquée, de troubles de déglutition et de mastication, et d'une atteinte oculomotrice gênante. Environ 85 % des personnes atteintes de la MGg sont porteuses d'anticorps dirigés contre les récepteurs d'ACh (Bird 2021b), dont la recherche est effectuée lors du diagnostic. De plus, un thymome, associé à une maladie sévère, est présent chez 10 à 15 % des patients atteints.

L'approche thérapeutique repose notamment sur le type de MG, sa sévérité (oculaire ou généralisée) et les caractéristiques des personnes atteintes. Les objectifs du traitement sont de réduire les symptômes et d'obtenir la rémission complète, avec le minimum d'effets indésirables possible (Sanders 2016). La diminution de la fréquence des crises et des hospitalisations, ainsi que la réduction des doses et du nombre de médicaments (corticostéroïdes ou immunosuppresseurs) dont les toxicités peuvent être importantes à long terme sont également recherchées.

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

Le traitement symptomatique vise à augmenter l'apport en ACh, et le traitement immunosuppresseur (TIS), à diminuer l'affinité des anticorps pour les récepteurs d'ACh. Ces 2 types de traitements sont dits conventionnels. Les traitements symptomatiques inscrits sur les listes sont les inhibiteurs d'acétylcholinestérase (AChE), telle la pyridostigmine. Ils visent à soulager rapidement les symptômes, en retardant la dégradation de l'ACh à la jonction neuromusculaire. Ces traitements ne sont pas toujours suffisants en présence de la forme généralisée et les effets cholinergiques limitent la titration de la dose. Les traitements immunosuppresseurs visent plutôt la rémission et incluent les corticostéroïdes (la prednisone) et les immunosuppresseurs non stéroïdiens (ISNS), notamment l'azathioprine, le mycophénolate mofétil, la cyclosporine, le méthotrexate et le tacrolimus (Bird 2021a, Gilhus 2019, Sanders). Le délai d'action des immunosuppresseurs est toutefois de quelques mois. Les TIS préconisés sont habituellement les corticostéroïdes, l'azathioprine et le mycophénolate mofétil. Lorsque la thérapie conventionnelle (inhibiteurs de l'AChE et les TIS) est insuffisante, les traitements immunomodulateurs tels que les immunoglobulines intraveineuses (IgIV) et les échanges plasmatiques (plasmaphérèse) peuvent être administrés en cas d'exacerbation sévère, en raison de leur rapidité d'action, ou comme traitement de maintien (IgIV). Toutefois, l'accès restreint et les perturbations concernant l'approvisionnement limitent le recours aux IgIV. La thymectomie peut être recommandée en cas de thymome chez des patients atteints de MGg ou chez ceux qui sont plus jeunes, lorsque les symptômes persistent. La valeur thérapeutique de l'éculizumab (Soliris<sup>MC</sup>) n'a pas été reconnue par l'INESSS ([INESSS 2022](#)). Ce médicament est réservé en dernier recours et dans des conditions particulières; il peut être obtenu par la mesure du patient d'exception.

### **Besoin de santé**

Il n'existe pas de traitement curatif pour la MGg, condition qui peut être hautement invalidante. Bien que plusieurs traitements non spécifiques inscrits sur les listes soient utilisés en pratique clinique afin d'améliorer les symptômes et atteindre la rémission, ils ne sont pas toujours efficaces et leur délai ainsi que leur durée d'action sont variables. De surcroît, l'utilisation judicieuse des IgIV, un des traitements de dernier recours, est requise en raison de la rareté de cette ressource. Tous ces traitements sont associés à des effets indésirables non négligeables. En conséquence, il y a un besoin de traitements additionnels plus efficaces et qui agissent plus rapidement que les options thérapeutiques offertes. Ces thérapies doivent faire diminuer la sévérité de la maladie, améliorer les symptômes, la fonctionnalité, l'autonomie et la qualité de vie des sujets atteints, et réduire les crises myasthéniques. Finalement, le patient atteint de MGg a généralement besoin d'un traitement à vie; il importe donc d'avoir un traitement au profil d'innocuité acceptable à long terme.

### **Analyse des données**

Parmi les publications analysées, l'étude CHAMPION MG (Vu 2022) et les données d'une analyse intermédiaire de sa phase de prolongation (Meisel 2023) ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. De plus, l'INESSS a apprécié 2 comparaisons indirectes non publiées, soumises par le fabricant.

### **Étude CHAMPION MG**

Il s'agit d'un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du ravulizumab à celles du placebo, en ajout à la thérapie conventionnelle. Il a été réalisé sur 175 patients ayant un diagnostic confirmé de MGg depuis au moins 6 mois et de classe II à IV, selon la classification de la MGFA. Pour être admis, les patients devaient être

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

porteurs d'anticorps sériques dirigés contre les récepteurs d'ACh, avoir obtenu un score d'au moins 6 points sur l'échelle *Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living* (MG-ADL) et être vaccinés contre *Neisseria meningitides*. Les patients présentant des antécédents de thymome, une thymectomie dans les 12 mois précédant le début de l'étude ou ayant reçu le rituximab dans les 6 mois précédant la sélection, des IgIV ou des échanges plasmatiques durant les 4 semaines précédant la répartition ne pouvaient être inclus dans l'étude. Il n'y avait aucune exigence concernant les traitements antérieurs reçus. Toutefois, les patients qui recevaient un TIS ou un inhibiteur d'AChE au début de l'étude n'étaient inclus que s'ils étaient traités à doses stables et sur des durées minimales préspecifiées au protocole. Ces traitements pouvaient être maintenus durant l'étude, mais les changements posologiques n'étaient pas permis. Une thérapie de secours (corticostéroïdes à hautes doses, échange plasmatique ou IgIV) était autorisée à la discrétion de l'investigateur en cas d'aggravation des symptômes ou de détérioration clinique définie au protocole.

La répartition aléatoire a été réalisée avec stratification selon la région (Amérique du Nord/Europe/Asie-Pacifique/Japon). Les patients ont été aléatoirement répartis en 2 groupes pour recevoir le ravulizumab, ou le placebo, administré par perfusion I.V. le jour 1 (dose de charge), suivi de 1 dose de maintien, 2 semaines après, puis toutes les 8 semaines. Les doses initiales et subséquentes étaient déterminées selon le poids corporel, soit 2 400 à 3 000 mg (dose de charge), puis de 3 000 à 3 600 mg. À l'issue de la phase à double insu de 26 semaines, les patients pouvaient s'intégrer dans une phase de prolongation de 48 mois au cours de laquelle tous ont reçu le ravulizumab.

Le paramètre d'évaluation principal est la variation du score total MG-ADL à la semaine 26 par rapport à la valeur initiale. Les paramètres d'évaluation secondaires, tous mesurés à 26 semaines, sont : la variation du score total *Quantitative Myasthenia Gravis* (QMG) par rapport à la valeur initiale, la proportion de patients ayant une amélioration d'au moins 5 points du score total QMG (répondants score total QMG), la variation du score *Revised 15-item Myasthenia Gravis Quality of Life* (MG-QOL15r) par rapport à la valeur initiale, la variation du score *Neurological Quality of Life Fatigue subscale* (Neuro-QOL Fatigue) par rapport à la valeur initiale et la proportion de patients ayant une amélioration d'au moins 3 points du score total MG-ADL (répondants au score total MG-ADL). Afin de contrôler l'inflation du risque d'erreur de type 1 (alpha), ces paramètres ont été testés selon une approche hiérarchisée.

Les principaux résultats obtenus sur la population ayant reçu au moins 1 dose de traitement à l'étude sont présentés dans le tableau suivant.

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

## Principaux résultats d'efficacité de l'étude CHAMPION MG (Vu 2022)

| Paramètre d'évaluation <sup>a</sup>                               | Ravulizumab<br>(n = 86) | Placebo<br>(n = 89) | Différence ou RR<br>(IC95 %);<br>valeur p                 |
|-------------------------------------------------------------------|-------------------------|---------------------|-----------------------------------------------------------|
| Variation du score total MG-ADL à la semaine 26 <sup>b</sup>      | -3,1                    | -1,4                | -1,6 (-2,6 à -0,7) <sup>c</sup><br>p = 0,0009             |
| Variation du score total QMG à la semaine 26 <sup>d</sup>         | -2,8                    | -0,8                | -2,0 (-3,2 à -0,8) <sup>c</sup><br>p = 0,0009             |
| Répondants au score total QMG à la semaine 26 <sup>d,e</sup>      | 30,0 %                  | 11,3 %              | 2,7 (1,4 à 5,3) <sup>f</sup><br>p = 0,0052                |
| Variation du score MG-QOL15r à la semaine 26 <sup>g</sup>         | -3,3                    | -1,6                | -1,7 (-3,4 à 0,1) <sup>c</sup><br>p = 0,0636 <sup>h</sup> |
| Variation du score Neuro-QOL Fatigue à la semaine 26 <sup>i</sup> | -7,0                    | -4,8                | -2,2 (-6,9 à 2,6) <sup>j</sup>                            |
| Répondants au score total MG-ADL à la semaine 26 <sup>b,k</sup>   | 56,7 %                  | 34,1 %              | 1,6 (1,2 à 2,3) <sup>f,j</sup>                            |

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; MG-ADL : *Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living*; MG-QOL15r : *Revised 15-item Myasthenia Gravis Quality of Life*; Neuro-QOL : *Neurological Quality of Life Fatigue subscale*; QMG : *Quantitative Myasthenia Gravis*; RR : Risque relatif.

- a Par rapport à la valeur initiale. Les paramètres principal et secondaires sont analysés au seuil de signification de 0,05 selon la séquence hiérarchisée suivante : variation du score total QMG, répondants au score total QMG, variation du score MG-QOL15r, variation du score Neuro-QOL Fatigue, puis répondants au score total MG-ADL.
- b Le MG-ADL est une échelle validée de 8 items qui évalue les symptômes de myasthénie grave et leur impact sur la fonctionnalité des patients, notamment au niveau respiratoire, oculaire et au niveau des membres. Chaque item a un score de 0 (normal) à 3 (sévère), et le score total oscille de 0 à 24 (plus le score est élevé, plus l'atteinte est importante). Une réduction de 2 points est considérée comme une amélioration cliniquement significative.
- c Différence de la moyenne des moindres carrés entre les 2 groupes. Elle est estimée selon un modèle aléatoire à effets mixtes de mesures répétées.
- d Le QMG est une échelle validée de 13 items évaluant la sévérité de la maladie au niveau oculaire, facial, bulbaire, axial, respiratoire et de la motricité globale. Chaque item a un score de 0 (normal) à 3 (sévère), et le résultat total oscille entre 0 et 39 points. Plus le score est élevé, plus l'atteinte est importante. Une réduction de 3 points est considérée comme une amélioration cliniquement significative.
- e Il s'agit de la proportion de patients présentant une diminution d'au moins 5 points du score total QMG, par rapport à sa valeur de base.
- f Il s'agit d'un risque relatif.
- g Le MG-QOL15r est un questionnaire de qualité de vie lié à la myasthénie grave, comportant 15 items. Le score total oscille de 0 à 60. Plus le score est élevé, pire est la qualité de vie. Une réduction de 7 à 8 points suggère une amélioration cliniquement pertinente.
- h L'analyse statistique est exploratoire, car la stratégie d'analyse statistique hiérarchique a échoué.
- i Le Neuro-QOL Fatigue est un questionnaire d'évaluation de la fatigue spécifique des maladies neurologiques. Il est composé de 19 items et le score total varie de 19 à 95. Plus les scores sont élevés, plus la fatigue est grande et plus l'impact de la myasthénie est grave sur les activités.
- j La valeur p n'est pas évaluée, car la stratégie d'analyse statistique hiérarchique a échoué.
- k Il s'agit de la proportion de patients présentant une diminution d'au moins 3 points au score total MG-ADL, par rapport à sa valeur de base.

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

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique.
- Les risques de biais de sélection, de détection et d'attrition sont considérés comme faibles : 93 % des patients ont terminé la phase de traitement à double insu, le pourcentage d'abandons de traitement est comparable dans les groupes ravulizumab et placebo (8 et 7 %, respectivement).

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

- La durée de l'étude est acceptable pour juger de l'efficacité et de l'innocuité à court terme du traitement. Elle est toutefois insuffisante pour évaluer l'innocuité et l'effet du traitement sur la prévention des attaques, ou pour démontrer le maintien du bénéfice sur les symptômes chroniques ainsi que sur la fonctionnalité et la qualité de vie des personnes atteintes à long terme.
- L'étude inclut un nombre suffisant de patients, vu le calcul de la taille d'échantillonnage et considérant la rareté de la maladie.
- Les caractéristiques de base sont globalement bien équilibrées entre les 2 groupes. Toutefois, il y a un déséquilibre, notamment sur la proportion des patients non caucasiens et l'âge moyen, mais il est peu probable que cela affecte les résultats.
- La répartition aléatoire a été stratifiée selon la région géographique : Amérique du Nord (45,7 %), Europe (36,6 %), Asie-Pacifique (10,3 %) et Japon (14,3 %) et non selon la classification de la MGFA ou les TIS administrés en concomitance.
- L'échelle MG-ADL est adéquate comme outil d'évaluation du paramètre principal en dépit d'une certaine subjectivité du fait qu'elle est remplie à partir d'informations rapportées par le patient. C'est un outil validé, utilisé en pratique clinique, qui évalue les symptômes de MG et leur impact au niveau respiratoire, oculaire et des membres ainsi qu'au niveau de la parole et de la déglutition. La variation du score est toutefois moins informative que la proportion de répondants à ce même score.
- Les paramètres d'évaluation secondaires sont pertinents. Ils permettent aux cliniciens d'apprécier la sévérité de la MG (score QMG) et la qualité de vie (MG-QOL15r), éléments importants de la maladie. Le choix de seuils de réponse clinique prédéterminés au protocole de l'étude, d'au moins 3 points (score MG-ADL) et 5 points (score QMG), est jugé conservateur, considérant leurs seuils de pertinence clinique respectifs de 2 et 3 points (Katzberg 2014, Muppidi 2012, Muppidi 2022).
- Des paramètres importants tels que les hospitalisations, la détérioration clinique et l'administration de traitements de secours sont de nature exploratoire, ce qui en limite l'appréciation.
- La réduction du nombre d'agents ou de la dose des ISNS et des corticostéroïdes est souhaitée par les cliniciens et les patients. Toutefois, le protocole empêchait les modifications de la thérapie conventionnelle en cours d'étude. En conséquence, l'effet du ravulizumab sur ce paramètre d'intérêt n'a pu être évalué.
- Le plan statistique est adéquat pour apprécier les paramètres d'évaluation considérés comme cliniquement importants. La puissance est suffisante pour évaluer le paramètre principal et le contrôle de la multiplicité est fait au moyen d'une stratégie de test hiérarchique.
- Des analyses de sous-groupes préspecifiées en fonction de la classification de la MGFA et de l'utilisation d'un TIS au début de l'étude ont été effectuées; elles n'ont toutefois pas été ajustées pour la multiplicité des tests et n'avaient pas la puissance adéquate pour détecter une différence entre les sous-groupes.

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

- Les caractéristiques initiales des patients sont suffisamment détaillées. Les participants sont majoritairement des femmes (51 %), d'origine caucasienne (73 %), âgés en moyenne de 55,6 ans et présentent une maladie légère ou modérée, soit de classe II (44 %) ou III (49 %) selon la classification de la MGFA. Environ 23 % des patients ont une MG modérée à sévère (classe IIIB, IVa et IVb de la MGFA) à leur inclusion dans l'étude. Le temps écoulé depuis le diagnostic de la MG est en moyenne d'environ 10 ans. Avant la sélection, environ 55,7 % des sujets avaient des antécédents de MG modérée à sévère (classe IIIB, IV ou V de la MGFA), 60 % avaient eu des exacerbations de

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

MG, 22 % avaient présenté des crises myasthéniques et 17 % avaient eu recours à une assistance respiratoire.

- Les patients avaient reçu divers traitements antérieurs en début d'étude. Il n'y avait pas d'exigence particulière quant à l'effet obtenu de ces traitements reçus; en outre, le nombre médian de traitements antérieurs reçus n'était pas précisé, la notion d'échec de ces derniers non plus. La proportion de patients atteints de MGg réfractaire n'est donc pas connue. Par conséquent, il y a une incertitude sur la place du ravulizumab, étant donnée cette imprécision au regard des critères d'inclusion et d'exclusion.
- Concernant l'utilisation des TIS contre la MG : Au début de l'étude et au moment de la 1<sup>re</sup> dose du traitement, la majorité des participants (90 %) recevait des TIS, dont 2 pour 47 % d'entre eux et 1 pour 42 %. Durant les 2 ans précédant la sélection, la plupart (95 %) prenaient des TIS, dont la moitié (51 %) en recevait 2.
- La durée minimale de traitement par les TIS et celle durant laquelle leur dosage devait être stable, comme spécifié dans le protocole de l'étude, étaient plus courtes que le délai requis habituellement en pratique pour avoir une réponse maximale à ces médicaments. Puisque l'ITS des patients devait être à dosage stable depuis seulement une courte durée et que ceux-ci devaient le maintenir durant l'étude sans possibilité d'ajuster les doses, il est possible que certains ne présentaient pas une atteinte très grave ou qu'ils étaient sous-traités.
- La population étudiée est somme toute représentative de celle atteinte de MGg traitée au Québec.
- Le choix du placebo comme comparateur est approprié, compte tenu du fait qu'une comparaison avec les IgIV aurait été difficilement réalisable, selon les cliniciens consultés, notamment en raison de la variabilité de l'accès aux IgIV dans certains pays et de multiples schémas d'administration utilisés en clinique.

Les résultats après 26 semaines montrent que le ravulizumab est plus efficace qu'un placebo pour réduire le score total MG-ADL. La différence moyenne des moindres carrés du score total MG-ADL entre les 2 groupes est de -1,6 points. Bien que ce résultat soit statistiquement significatif, il est inférieur au seuil de pertinence clinique de 2 points (Muppidi 2012, Muppidi 2022). Une faible amélioration du score total MG-ADL est par ailleurs observée chez les patients ayant reçu le placebo. Elle pourrait s'expliquer par le choix d'une échelle comprenant une certaine subjectivité et l'augmentation de l'observance thérapeutique, typique dans les essais cliniques. Les résultats d'analyses de sous-groupe présélectionnées effectuées chez les patients ayant reçu au moins 2 TIS antérieurs révèlent un effet de traitement constant et comparable à celui de l'analyse principale sur le score total MG-ADL. Ces données sont toutefois limitées par le nombre restreint de patients (110 patients, soit 63 % de la population totale), l'absence de stratification pour cette variable et le manque d'analyses statistiques formelles pour ajuster la multiplicité des tests.

Les résultats sont statistiquement significatifs pour les 2 premiers paramètres d'évaluation secondaires. Après 26 semaines, la différence moyenne de traitement sur le score total QMG de -2 points est statistiquement significative; elle est toutefois aussi en deçà du seuil de pertinence clinique de 3 points (Katzberg). Une proportion plus importante de personnes traitées par le ravulizumab (30 %) a obtenu une amélioration d'au moins 5 points du score total QMG, comparativement au placebo (11,3 %).

Aucune différence n'a été démontrée entre les 2 groupes de traitement sur la variation moyenne du score MG-QOL15r entre le début de l'étude et la semaine 26. Puisque le résultat de ce 3<sup>e</sup> paramètre

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

d'évaluation secondaire n'a pas atteint le seuil de signification statistique préétabli, tous les autres résultats sont de nature exploratoire. Parmi ces derniers, une proportion numériquement plus grande de patients recevant le ravulizumab, soit 56,7 %, avaient une réponse clinique se traduisant par une amélioration d'au moins 3 points du score total MG-ADL, comparativement à celle du groupe placebo (34,1 %).

En ce qui concerne les paramètres exploratoires, les résultats sont numériquement favorables au ravulizumab, notamment les hospitalisations (■ % contre ■ % pour le ravulizumab et le placebo), le besoin de thérapie de secours (9 % contre 16 %) et la variation à la semaine 26 des sous-domaines du score total MG-ADL (membres, respiratoire et oculaire). Leur interprétation est limitée par leur nature exploratoire et le très faible nombre d'événements.

#### *Résultats intermédiaires à 60 semaines de la phase de prolongation*

Les 162 patients ayant terminé la période à double insu pouvaient intégrer une phase de prolongation à devis ouvert au cours de laquelle tous les participants recevaient du ravulizumab pendant une durée maximale de 48 mois; 161 patients s'y sont intégrés. Les données évaluées sont celles de l'analyse intermédiaire de novembre 2021, dans laquelle le suivi le plus long était de 14,5 mois et la durée médiane de traitement, de 13,8 mois (0,4 à 14,5 mois). Il y a 150 patients (86 %) encore inclus au moment de la visite de la 60<sup>e</sup> semaine. Il importe de mentionner que, contrairement à la phase à répartition aléatoire, les changements posologiques de la thérapie conventionnelle étaient permis dans cette partie de l'étude.

En plus des éléments soulevés précédemment quant à la validité de l'étude principale, l'interprétation des résultats obtenus est également limitée par l'absence de groupe comparateur. Le devis ouvert et l'absence de comparateur entraînent un risque de biais de détection, notamment pour les résultats portant sur les paramètres subjectifs tels que le score total MG-ADL et les échelles MG-QOL15r et Neuro-QOL fatigue.

Les résultats à 60 semaines suggèrent un maintien de la diminution des scores MG-ADL et QMG chez les patients traités par le ravulizumab. Les patients initialement affectés au placebo et qui ont commencé le ravulizumab durant cette phase présentent après 2 semaines une variation moyenne de -1,7 et -2,1 points sur les échelles MG-ADL et QMG, respectivement, soit sous les seuils de pertinence clinique. Ces diminutions semblent se maintenir jusqu'à la fin de l'étude. Puisqu'aucun plan statistique n'était planifié pour la phase de prolongation, les données d'efficacité à long terme sont présentées de manière descriptive et il est difficile d'en tirer des conclusions.

Concernant l'utilisation des corticostéroïdes, la réduction des doses a été observée chez 26 patients initialement affectés au placebo et 19 patients traités de façon continue par le ravulizumab, alors qu'une augmentation de dose a été effectuée pour 3 patients ayant initialement reçu le placebo et 6 patients du groupe ayant reçu un traitement continu par le ravulizumab. Onze patients (6,5 %) ont cessé leurs corticostéroïdes et 2 patients de chaque groupe ont commencé des corticostéroïdes. Faute de comparateur dans la phase de prolongation, il n'est pas possible de déterminer si les modifications de la corticothérapie peuvent être imputées au ravulizumab.

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

### *Innocuité*

Au cours de la période d'analyse principale de l'étude CHAMPION MG, une proportion similaire de patients des groupes ravulizumab et placebo ont signalé un effet indésirable (91 % contre 87 %). Les effets indésirables les plus fréquents chez les patients traités au ravulizumab sont les céphalées (19 %), les diarrhées (15 %) et les nausées (10 %). En comparaison, ceux-ci ont été observés respectivement chez 26, 12 et 10 % des patients du groupe placebo. Deux patients (2 %) traités au ravulizumab ont cessé le traitement en raison d'effet indésirable (pneumonie COVID-19 et ulcère cutané infecté). Une proportion plus importante de personnes traitées au ravulizumab ont rapporté des événements indésirables graves de grade 3 ou plus (29 % contre 17 %). Les effets indésirables graves les plus fréquents sont l'aggravation de la MG, la pneumonie COVID-19, la cellulite et l'accident ischémique transitoire. Au total, 6 patients ont présenté des effets indésirables graves liés au traitement, dont 2 patients recevant le ravulizumab (dysphagie et tendinite). Ces événements se sont résolus sans changement de dose du ravulizumab. Deux patients traités au ravulizumab ont présenté des effets indésirables (pneumonie COVID-19 et hémorragie cérébrale) ayant entraîné leur décès, mais ces derniers ont été considérés comme non liés au traitement à l'étude. Aucune infection à méningocoque ni aucun effet indésirable lié à l'immunogénicité ne sont rapportés.

Aucun nouveau signal d'innocuité n'a été rapporté durant la phase de prolongation. Le profil d'innocuité est globalement similaire à celui de la période à double insu. Environ 89 % des patients ont eu au moins un effet indésirable, les plus fréquents étant les céphalées et la diarrhée. Des effets indésirables considérés comme liés au traitement ont été signalés chez 34,3 % des patients. Il y a eu 24,3 % des patients qui ont eu des effets indésirables graves, dont 6 événements concernant 5 patients ont été considérés comme liés au traitement, notamment une dysphagie, une tendinite suppurée, une aggravation de la MG ou un érysipèle, une pneumonie et une sténose de la valve mitrale. Deux décès supplémentaires ont été rapportés durant la phase de prolongation, tous 2 liés au COVID-19. Tous les tests d'anticorps dirigés contre le médicament étaient négatifs durant la phase de prolongation.

### *Qualité de vie*

La qualité de vie a été évaluée en tant que 3<sup>e</sup> et 4<sup>e</sup> paramètres secondaires de l'analyse hiérarchisée au moyen de 2 échelles (MG-QOL15r et Neuro-QOL Fatigue). Ce sont des échelles reconnues et validées pour la MGg, pour lesquelles aucun seuil de pertinence clinique n'est toutefois déterminé. Les résultats à 26 semaines sur l'échelle MG-QOL15r n'ont montré aucune différence significative entre le groupe de patients traités par le ravulizumab et celui ayant reçu le placebo ( $p = 0,0636$ ). Puisque la séquence statistique hiérarchisée a échoué, le résultat du score Neuro-QOL fatigue est exploratoire.

### Comparaison indirecte

Le fabricant a soumis 2 comparaisons indirectes non publiées. L'une d'entre elles compare le ravulizumab à l'éculizumab. Considérant que l'éculizumab s'adresse à une population atteinte de MGg réfractaire et qu'il n'est pas inscrit sur les listes des médicaments, celle-ci ne paraît pas pertinente pour l'évaluation. L'INESSS a apprécié une 2<sup>e</sup> comparaison indirecte. Cette dernière est ajustée par appariement, non publiée et compare le ravulizumab à l'efgartigimod alfa, un antagoniste du récepteur du fragment Fc néonatal, lequel est présentement évalué par l'institut pour le traitement de la MGg. Elle a pour objectif d'évaluer l'efficacité relative du ravulizumab par rapport à l'efgartigimod alfa en effectuant une comparaison du score MG-ADL à différents moments. Les données cliniques concernant le ravulizumab ont été obtenues à partir des données individuelles des patients dans le cadre de l'étude CHAMPION MG,

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

alors que celles concernant l'efgartigimod alfa proviennent de la publication de Howard 2021 (étude ADAPT). Ce sont 2 études de bonne qualité méthodologique (phase III, à répartition aléatoire et contre placebo) dont le recrutement des patients s'est déroulé à une période similaire et dont les critères d'inclusion et d'exclusion sont comparables.

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

- Les 86 patients du groupe ravulizumab ont été appariés aux 65 sujets du groupe efgartigimod alfa à l'aide d'un score de propension.
- Les co-variables utilisées dans le processus d'appariement afin d'équilibrer les caractéristiques démographiques et cliniques initiales des patients sont au nombre de 7, ce qui est assez élevé. Il s'agit de l'âge, du sexe, de la classe MGFA, du temps écoulé depuis le diagnostic de la MG, du score MG-ADL et des traitements conventionnels (utilisation des corticostéroïdes et des ISNS au début de l'étude). Ces variables sont jugées adéquates.
- Après appariement, la taille d'échantillon du groupe ravulizumab a diminué de plus de ■■■ %, ce qui correspond à une attrition très importante.
- Mis à part les variables ajustées, l'ensemble des autres caractéristiques de base des patients avant et après l'appariement n'est pas décrit, ce qui est déplorable, car il n'est pas possible d'observer s'il y a des différences résiduelles entre les groupes et si celles-ci peuvent affecter les résultats.
- Le schéma posologique des traitements n'est pas comparable dans les 2 études : le ravulizumab est administré selon un calendrier précis qui comprend des doses de charge et de maintien, alors que l'administration d'efgartigimod alfa est personnalisée à raison d'une perfusion par semaine pendant 4 semaines, puis de doses subséquentes répétées au besoin en fonction de la réponse clinique individuelle du patient, ce qui limite l'appréciation des résultats.
- La définition du score MG-ADL, échelle standardisée dont l'évaluation est pertinente en MGg, est identique dans les 2 études. Toutefois, le paramètre principal de chacune des études présente les résultats différemment, soit selon la proportion de répondants à 4 semaines dans l'étude ADAPT (efgartigimod alfa) et la variation du score à 26 semaines par rapport à la valeur initiale dans l'étude CHAMPION MG (ravulizumab). Cette différence limite la comparaison. La comparaison de la variation du score MG-ADL à la semaine 26 (ravulizumab) par rapport à la semaine 4 (efgartigimod alfa) permet d'évaluer l'effet des traitements à des moments différents et non appariés. Il est toutefois difficile de porter un jugement sur l'efficacité relative lorsqu'un paramètre est comparé à 2 périodes d'évaluation distinctes. Par conséquent, les résultats de la comparaison indirecte pour ces derniers sont incertains.
- Il n'y a pas eu d'évaluation de l'innocuité ni de la qualité de vie.

Les résultats suggèrent globalement un bénéfice en faveur de l'efgartigimod alfa par rapport au ravulizumab en ce qui a trait à la variation du score MG-ADL. Ce score a été mesuré, notamment au moment correspondant à celui auquel le paramètre principal devait être évalué dans chaque étude, soit à la semaine 4 pour l'efgartigimod alfa et à la semaine 26 pour le ravulizumab, et lorsque ce dernier était évalué à la semaine 4 dans les 2 études. L'ampleur de la différence entre les 2 médicaments est modeste. Ces résultats sont incertains en raison des limites énoncées précédemment. En dépit de celles-ci, cette comparaison indirecte est retenue pour l'évaluation.

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

## **Perspective du patient**

Au cours de l'évaluation du ravulizumab, l'INESSS a reçu 1 communication provenant de l'association Dystrophie musculaire Canada et présentant les résultats de 2 sondages menés auprès de patients atteints de MG. Puisqu'aucune étude n'a été réalisée en contexte québécois et que les questionnaires ne permettent pas de documenter la perspective des patients vivant avec la MGg et de leurs proches, une consultation a été réalisée. Au total, 11 personnes réparties en 2 groupes de discussion, y compris 8 patients et 3 proches aidants, ont participé. Les détails concernant la méthodologie utilisée se trouvent sur le site de l'[INESSS](#). Les éléments suivants ont été relevés lors de cette démarche.

### La qualité de vie

La MGg est une maladie complexe et invalidante affectant la qualité de vie. La majorité des patients mentionnent ressentir de la fatigue et de la faiblesse musculaire qui limitent leur capacité à accomplir leurs activités de la vie quotidienne (AVQ), notamment travailler, s'occuper de leurs enfants ou de leur hygiène personnelle. Le recours à des équipements spécialisés tels que des fauteuils roulants, une canne et un monte-escalier s'avère parfois nécessaire pour accomplir leur AVQ. Certains patients éprouvent également de la dysphagie, des troubles de la vision, de la douleur et des troubles respiratoires. Les personnes atteintes évoquent le sentiment d'isolement et de solitude profond, ainsi que de la détresse psychologique, voire de la stigmatisation. La MGg nuit à leur santé physique, socioaffective, sexuelle et mentale, à leur statut socio-économique et à leurs relations avec leurs proches.

### Les besoins de santé observés

Plusieurs traitements sont administrés aux patients atteints de MGg; ces thérapies ont des EI dont l'intensité varie selon le médicament et l'individu. Les EI les plus cités sont l'insomnie, la prise de poids et la fatigue, qui affectent négativement la qualité de vie. Certains patients font le choix de ne pas recevoir de traitement pharmacologique et ont plutôt recours à la physiothérapie, tandis que d'autres ont subi une chirurgie du thymus.

### Les attentes relatives au médicament

Les répondants souhaitent un nouveau traitement qui leur permette de retrouver une meilleure qualité de vie ainsi que leur autonomie, de diminuer leur douleur et de réduire la fatigue et la faiblesse musculaire ressenties. Ce médicament devrait être bien toléré, notamment en réduisant l'immunosuppression, administré hors du milieu hospitalier et le recours aux autres traitements.

## **Perspective du clinicien**

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu 1 communication de l'Association des pharmaciens propriétaires du Québec (AQPP). Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent aussi de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

### Prise en charge et besoin de santé

La MGg est généralement traitée par la thérapie conventionnelle, qui inclut la pyridostigmine, les corticostéroïdes et les ISNS. La pyridostigmine procure un soulagement rapide des symptômes, mais elle est utilisée en monothérapie chez une faible minorité de patients. En pratique, la prednisone est commencée en 1<sup>er</sup>, suivie d'un ISNS (généralement l'azathioprine ou le mycophénolate mofétil) selon leur tolérance respective. Le délai d'une réponse maximale à la prednisone est d'environ 6 à 8 semaines, après quoi les doses de corticostéroïdes sont réduites progressivement selon la tolérance des patients et leur

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

réponse aux ISNS. Ces derniers impliquent un délai de réponse plus long (9 à 12 mois pour l'azathioprine et 6 à 12 mois pour le mycophénolate mofétil). Les cliniciens rapportent qu'une absence de réponse clinique à 1 ISNS est généralement un signal d'absence d'efficacité concernant un autre produit de la même classe. Les patients ayant une atteinte grave peuvent d'emblée recevoir simultanément la pyridostigmine, les corticostéroïdes et les ISNS. Il n'existe pas de consensus sur la définition d'un échec de la thérapie conventionnelle, mais l'absence d'amélioration après 9 à 12 mois de traitement par les ISNS ou l'impossibilité de sevrer les corticostéroïdes doivent être considérées.

Lorsque la MGg n'est pas contrôlée par la thérapie conventionnelle, le recours aux traitements de secours (échanges plasmatiques/plasmaphérèse et IgIV) ou aux traitements de maintien (IgIV seulement) est souvent envisagé. Bien que ces 2 options soient quasi équivalentes en termes de coûts et de besoin d'organisation des services, les cliniciens rapportent que l'usage des IgIV est très surveillé dans les centres hospitaliers, avec notamment l'invitation à prescrire un nombre restreint de doses pour en limiter l'utilisation. Bien qu'ils soient accessibles comme traitement de maintien de la MGg, des enjeux de ressources humaines à la banque de sang peuvent aussi affecter sporadiquement la disponibilité de ces traitements. La plasmaphérèse n'est pas offerte dans tous les centres hospitaliers.

Les cliniciens estiment qu'il y a un besoin d'options de traitements efficaces, sécuritaires, ayant un début d'action rapide et procurant des bénéfices durables chez des patients atteints de MGg dont la maladie n'est pas contrôlée adéquatement par la thérapie conventionnelle. Ils mentionnent qu'ils pourraient envisager l'utilisation temporaire du ravulizumab comme thérapie de « pont » chez certains patients ayant besoin d'un effet rapide, pour pallier le long délai d'action des ISNS. En comparaison des autres traitements, son schéma posologique permet plus de prévisibilité et une administration moins fréquente, ce qui facilite la prise en charge. En revanche, la nécessité d'une vaccination préalable contre l'infection à méningocoque avant de commencer le médicament peut retarder le début du traitement et le rendre moins pertinent lorsqu'un début d'action rapide est souhaité. Selon les cliniciens consultés, il y a un besoin de santé non comblé en contexte d'urgence où le ravulizumab pourrait servir de thérapie de secours en traitement de rechange aux IgIV ou aux échanges plasmatiques. Toutefois, les données actuelles ne permettent pas de statuer sur l'efficacité ou l'innocuité du médicament dans une telle situation.

#### Appréciation des études

L'échelle MG-ADL est très utilisée en pratique. C'est un outil facile à utiliser qui permet aux cliniciens d'évaluer les symptômes de la maladie et leur impact sur la fonctionnalité des patients au niveau respiratoire, oculaire, de la déglutition et des membres. Les cliniciens conviennent que ce questionnaire présente une certaine part de subjectivité, du fait qu'il est rapporté par le patient et que chacun des items affecte la fonctionnalité de façon différente. La valeur clinique de chacun d'eux est variable. Ce score total est également sensible aux fluctuations naturelles inhérentes à la maladie, ce qui peut entraîner une variation pouvant atteindre jusqu'à 2 points, aux dires des cliniciens. Le score total QMG permet d'objectiver la sévérité de la maladie, mais il n'est pas employé en clinique en raison de la complexité de sa mise en œuvre. Il requiert plus de temps et nécessite un test de fonction respiratoire et le recours au dynamomètre.

Concernant les résultats d'efficacité de l'étude CHAMPION MG, les cliniciens reconnaissent que le ravulizumab améliore le score MG-ADL. Ils jugent toutefois que l'ampleur d'effet du traitement sur la fonctionnalité et les activités de la vie quotidienne est modeste. Ils relèvent que l'efficacité du ravulizumab

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

pour réduire la sévérité des symptômes (score QMG) n'a pas été démontrée de façon convaincante puisque le seuil de pertinence clinique n'est pas atteint. Par ailleurs, les cliniciens déplorent l'absence d'information sur l'effet du changement des TIS concomitants durant la phase principale, puisqu'un des objectifs du traitement de la MGg est de réduire leurs doses pour éviter des toxicités à long terme. Ils se disent toutefois rassurés par les ajustements de doses de corticostéroïdes en phase de prolongation, bien que ces résultats soient exploratoires et qu'il soit impossible de déterminer s'ils peuvent être attribués à l'efficacité du ravulizumab. Selon les cliniciens consultés, le ravulizumab présente un bon profil d'innocuité à court terme. Ils estiment que les données d'innocuité en phase de prolongation sont rassurantes, bien que des données à plus long terme eussent été souhaitables vu la chronicité de la maladie. Finalement, les cliniciens rapportent qu'ils auraient recours au ravulizumab chez les patients atteints de MGg qui présentent un contrôle inadéquat des symptômes de la maladie malgré un traitement par 1 inhibiteur de l'AChE, 1 corticostéroïde et au moins 1 ISNS.

#### Autres considérations

L'association québécoise des pharmaciens propriétaires (AQPP) soulève des enjeux en lien avec le programme de soutien aux patients proposé par le fabricant pour la distribution et l'administration du ravulizumab. Il pourrait entraîner un certain dirigisme par la mise en place d'un circuit fermé avec une distribution exclusive par certaines pharmacies. Cela pourrait empêcher l'accès des patients au pharmacien de leur choix. Hormis l'incertitude à savoir si les ressources humaines seront suffisantes pour offrir le service comme présenté par le programme de soutien aux patients, les cliniciens consultés disent ne pas avoir d'objection à la mise en place d'un tel programme.

#### **Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique**

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, ainsi que des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur la valeur thérapeutique :

- La MGg est une maladie chronique rare et hautement invalidante pour laquelle il n'y a pas de traitement curatif.
- La prise en charge actuelle de la MGg inclut les inhibiteurs de l'AChE, les corticostéroïdes et les ISNS, de même que les IgIV ou la plasmaphérèse en cas de crise myasthénique ou en traitement de maintien (IgIV). Les TIS entraînent des effets indésirables graves, particulièrement en usage chronique (p. ex : diabète, glaucome, hypertension, risque de cancer). Par ailleurs, l'usage des IgIV administrés lorsque la thérapie conventionnelle ne suffit pas est très surveillé, selon les cliniciens consultés.
- Il existe un besoin de traitements plus efficaces, sécuritaires et qui agissent plus rapidement que les options thérapeutiques offertes. Ceux-ci devraient prévenir les crises et les exacerbations, diminuer la sévérité de la maladie et améliorer les symptômes, la fonctionnalité et la qualité de vie des personnes atteintes. Puisque le patient atteint de MGg a généralement besoin d'un traitement à vie, ces options doivent avoir un profil d'innocuité acceptable à long terme.
- Les résultats d'efficacité et d'innocuité reposent sur l'étude CHAMPION MG, de bonne qualité méthodologique (phase III à répartition aléatoire et à double insu). Ils montrent un bénéfice du ravulizumab en ajout à la thérapie conventionnelle à 26 semaines chez des patients atteints de MGg, notamment en ce qui concerne le score total MG-ADL, le score total QMG et les répondants au score total QMG. Toutefois, les différences observées entre les groupes quant aux scores totaux

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

MG-ADL et QMG n'atteignent pas les seuils de signification clinique établis et les cliniciens jugent l'ampleur de l'effet modeste.

- Les bénéfices du ravulizumab sur le score total MG-ADL semblent se maintenir jusqu'à 60 semaines. L'interprétation des résultats est toutefois incertaine en l'absence de comparateur dans cette phase de l'étude.
- L'efficacité du ravulizumab sur la qualité de vie, paramètre cliniquement important, n'est pas démontrée.
- Aucune conclusion ne peut être tirée quant à la réduction des hospitalisations et au recours aux thérapies de secours, paramètres importants, selon les cliniciens, en raison de leur nature exploratoire et du faible nombre d'événements. De plus, l'effet du ravulizumab sur ce paramètre n'a pu être évalué dans la phase de l'étude comprenant un groupe témoin puisque l'ajustement de la thérapie conventionnelle n'était pas permis.
- Le profil d'effets indésirables du ravulizumab à court terme est acceptable, selon les cliniciens. Les effets indésirables sérieux liés au traitement ou nécessitant son arrêt sont comparables à ceux du placebo. Le court horizon temporel de l'étude ne permet pas de conclure quant à son innocuité à plus long terme, pourtant nécessaire considérant la chronicité de la maladie.
- L'efficacité et l'innocuité du ravulizumab comparativement aux IgIV sont inconnues. Les résultats d'une comparaison indirecte ajustée par appariement, retenue pour l'évaluation, suggèrent une meilleure efficacité de l'efgartigimod alfa par rapport au ravulizumab en ce qui a trait à la variation du score MG-ADL.
- Les cliniciens consultés et les patients estiment que le ravulizumab pourrait être envisagé en cas de contrôle inadéquat des symptômes de la maladie malgré un traitement par 1 inhibiteur de l'AChE, 1 corticostéroïde et au moins 1 ISNS.

#### **Délibération sur la valeur thérapeutique**

Les membres du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique du ravulizumab n'est pas reconnue pour le traitement de la myasthénie grave généralisée chez les patients qui présentent des anticorps dirigés contre les récepteurs de l'acétylcholine.

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

#### **Motifs de la position unanime**

- Les membres reconnaissent que le ravulizumab est plus efficace que le placebo pour réduire le score total MG-ADL. Toutefois, étant donné que la différence entre les traitements n'atteint pas le seuil de signification clinique et que les cliniciens jugent son ampleur modeste, ils estiment que le résultat observé n'est pas cliniquement significatif. Les membres s'interrogent sur les bénéfices réels que le ravulizumab pourrait apporter dans la prise en charge globale de la maladie.
- Le bénéfice du ravulizumab sur la qualité de vie n'est pas démontré, selon les membres, ce qui est regrettable, considérant notamment le lourd fardeau de la MGg sur celle-ci.
- Les membres estiment que le ravulizumab présente un profil d'innocuité à court et moyen terme acceptable compte tenu des bénéfices démontrés. Toutefois, des données à plus long terme auraient été souhaitables, considérant le contexte de maladie chronique.

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

- Les membres conviennent que la MGg est une maladie rare hautement invalidante. Ils soulignent le grand besoin de santé des personnes qui en sont atteintes, notamment en l'absence d'un traitement curatif actuel. Les données ne leur permettent cependant pas de conclure que le ravulizumab peut le combler.

#### PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Bird SJ.** Chronic immunosuppressive therapy for myasthenia gravis [site Web]. Dans : Shefner JM, réd. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc., Wolters Kluwer; 2021a. Disponible à : <https://www.uptodate.com/contents/chronic-immunosuppressive-therapy-for-myasthenia-gravis> (consulté le 6 septembre 2023).
- **Bird SJ.** Diagnosis of myasthenia gravis [site Web]. Dans : Shefner JM, réd. UpToDate. Waltham, MA : UpToDate Inc., Wolters Kluwer; 2021b. Disponible à : <https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-myasthenia-gravis> (consulté le 15 septembre 2023).
- **Breiner A, Widdifield J, Katzberg HD, et coll.** Epidemiology of myasthenia gravis in Ontario, Canada. *Neuromuscul Disord* 2016;26(1):41-6.
- **Gilhus NE.** Myasthenia gravis-optimal treatment in severe disease. *Eur Neurol Rev.* 2019;14(2):81-5.
- **Howard JF, Bril V, Vu T, et coll.** Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalized myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2021;20:526-36.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Soliris<sup>MC</sup>-Myasthénie grave généralisée. Québec. Qc:INESSS;2022. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Mars\\_2022/Soliris\\_2022\\_02.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Mars_2022/Soliris_2022_02.pdf)
- **Katzberg HD, Barnett C, Merkies ISG, et coll.** Minimal clinically important difference in myasthenia gravis: outcomes from a randomized trial. *Muscle Nerve.* 2014;49(5):661-5.
- **Meisel A, Annane D, Mantegazza R, et coll.** Long-Term Efficacy and Safety of ravulizumab, in adults with anti-acetylcholine receptor antibody-positive generalized myasthenia gravis: results from the phase 3 CHAMPION MG open-label extension. *J. Neurol* 2023;270(8):3862-75.
- **Meuth S, Hagenacker T, Schelner C, et coll.** Matching-adjusted indirect comparison of ravulizumab/efgartigimod in generalized myasthenia gravis: Timepoint challenges. Affiche présentée au congrès de l'European Academy of neurology, 1<sup>er</sup> au 4 juillet 2023, Budapest, Hongrie.
- **Muppidi S.** The myasthenia gravis-specific activities of daily living profile. *Ann N Y Acad Sci* 2012;1274:114-9.
- **Muppidi S, Silvestri NJ, Tan R.** Utilization of MG-ADL in myasthenia gravis clinical research and care. *Muscle Nerve.* 2022;65:630-9.
- **Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA).** MGFA Clinical Classification. Disponible à : <https://myasthenia.org/Professionals/Resources-for-Professionals> (consulté le 9 septembre 2023).
- **Pelak VS.** Ocular myasthenia gravis [site Web]. Dans : Shefner JM, réd. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc., Wolters Kluwer; 2021. Disponible à : <https://www.uptodate.com/contents/ocular-myasthenia-gravis> (consulté le 14 septembre 2023).
- **Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, et coll.** International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. *Neurology.* 2016;87(4):419-25.
- **Vu T, Meisel A, Mantegazza R, et coll.** Terminal complement inhibitor ravulizumab in generalized myasthenia gravis. *NEJM Evidence.* 2022;1(5):EVIDoa2100066.

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

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

**VYVGART<sup>MC</sup>**

***Myasthénie grave généralisée***

**Avis transmis au ministre en novembre 2023**

**Marque de commerce :** Vyvgart

**Dénomination commune :** Efgartigimod alfa

**Fabricant :** Argenx

**Forme :** Solution pour perfusion intraveineuse

**Teneur :** 20 mg/ml (20 ml)

### **Inscription – Avec conditions**

---

#### **RECOMMANDATION**

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Vyvgart<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments pour le traitement des personnes atteintes de la myasthénie grave généralisée (MGg) qui présentent des anticorps dirigés contre les récepteurs de l'acétylcholine (anti-RACH), si les conditions suivantes sont respectées.

#### **Conditions**

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

#### **Indication reconnue pour le paiement**

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

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

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

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

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

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

## Évaluation

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

### DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'efgartigimod alfa (efgartigimod) est un fragment d'anticorps IgG1 humain qui cible le récepteur Fc néonatal (FcRn) et bloque son interaction avec les IgG. Cela favorise la dégradation des IgG, ce qui réduit leur taux, y compris celui des auto-anticorps pathologiques, dans la circulation sanguine. L'efgartigimod s'administre par voie intraveineuse (I.V.) pendant 1 heure, selon le poids, à raison de 4 perfusions hebdomadaires par cycle de 28 jours. Les cycles subséquents s'administrent selon la réponse déterminée par l'évaluation du clinicien. Il est indiqué pour « le traitement d'adultes atteints de myasthénie grave généralisée (MGg) qui présentent des anticorps dirigés contre les récepteurs de l'acétylcholine (RACH) ».

### CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la 1<sup>re</sup> évaluation de Vyvgart<sup>MC</sup> par l'INESSS, évaluation commencée avant l'octroi de l'avis de conformité de Santé Canada et réalisée dans le cadre d'un processus d'évaluation aligné sur Santé Canada et l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé. Il est à noter que le ravulizumab (Ultomiris<sup>MC</sup>), inhibiteur du complément C5, est présentement évalué par l'INESSS pour la même indication. Le fabricant demande à l'INESSS d'évaluer l'efgartigimod chez les personnes décrites dans l'indication reconnue par Santé Canada et, en plus, « ...dont les symptômes persistent malgré un

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

traitement adéquat par 1 inhibiteur de l'acétylcholinestérase (AChE), 1 corticostéroïde et/ou 1 immunosuppresseur non stéroïdien ».

## VALEUR THÉRAPEUTIQUE

### Contexte de la maladie

La MG est une maladie auto-immune chronique dans laquelle des anticorps dirigés notamment contre les récepteurs de l'acétylcholine (anti-RACH), se lient à la jonction neuromusculaire, ce qui cause une faiblesse généralisée des muscles. Les personnes atteintes ont généralement une fatigue importante, des troubles oculaires (diplopie, ptose), de déglutition ou de la fonction respiratoire, et des difficultés motrices qui fluctuent au cours de la journée. Les exacerbations varient de l'augmentation des symptômes à des crises myasthéniques pouvant mener à des hospitalisations, voire des difficultés respiratoires possiblement, mais rarement mortelles. Selon des données ontariennes, l'incidence de la MG serait de 2,3 cas par 100 000 habitants et la prévalence, de 32 patients par 100 000 habitants (Breiner 2016).

La sévérité de la maladie est catégorisée de I à V, selon la classification de la *Myasthenia Gravis Foundation of America* (MGFA), dont le niveau I indique une atteinte uniquement oculaire et le niveau V, la nécessité d'une intubation (MGFA 2021). Environ 15 % des patients ont la forme oculaire de la maladie, soit une faiblesse limitée aux paupières et aux muscles oculaires; le reste évolue vers la forme généralisée de la MG (stades de la MGFA II à V) (Pelak 2021). Cette dernière peut être très invalidante et associée à une atteinte importante de la qualité de vie des patients, en raison d'une fatigabilité marquée, de troubles de déglutition et de mastication, et d'une atteinte oculomotrice gênante. Environ 85 % des personnes atteintes de la MGg sont porteuses d'anticorps dirigés contre les récepteurs d'ACh (Bird 2021b), dont la recherche est effectuée lors du diagnostic. De plus, un thymome, associé à une maladie sévère, est présent chez 10 à 15 % des patients atteints.

L'approche thérapeutique repose notamment sur le type de MG, sa sévérité (oculaire ou généralisée) et les caractéristiques des personnes atteintes. Les objectifs du traitement sont de réduire les symptômes et d'obtenir la rémission complète, avec le minimum d'effets indésirables possible (Sanders 2016). La diminution de la fréquence des crises et des hospitalisations, ainsi que la réduction des doses et du nombre de médicaments (corticostéroïdes ou immunosuppresseurs) dont les toxicités peuvent être importantes à long terme sont également recherchées.

Le traitement symptomatique vise à augmenter l'apport en ACh, et le traitement immunosuppresseur (TIS) à diminuer l'affinité des anticorps pour les récepteurs d'ACh. Ces 2 types de traitements sont dits conventionnels. Les traitements symptomatiques inscrits sur les listes sont les inhibiteurs d'acétylcholinestérase (AChE), telle la pyridostigmine. Ils visent à soulager rapidement les symptômes, en retardant la dégradation de l'ACh à la jonction neuromusculaire. Ces traitements ne sont pas toujours suffisants en présence de la forme généralisée et les effets cholinergiques limitent la titration de la dose. Les traitements immunosuppresseurs visent plutôt la rémission et incluent les corticostéroïdes (la prednisone) et les immunosuppresseurs non stéroïdiens (ISNS), notamment l'azathioprine, le mycophénolate mofétil, la cyclosporine, le méthotrexate et le tacrolimus (Bird 2021a, Gilhus 2019, Sanders). Le délai d'action des immunosuppresseurs est toutefois de quelques mois. Les TIS préconisés sont habituellement les corticostéroïdes, l'azathioprine et le mycophénolate mofétil. Lorsque la thérapie conventionnelle (inhibiteurs de l'AChE et les TIS) est insuffisante, les traitements immunomodulateurs tels que les immunoglobulines intraveineuses (IgIV) et les échanges plasmatiques (plasmaphérèse)

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

peuvent être administrés en cas d'exacerbation sévère, en raison de leur rapidité d'action, ou comme traitement de maintien (pour les IgIV). Toutefois, l'accès restreint et les perturbations concernant l'approvisionnement limitent le recours aux IgIV en tant que traitement de maintien ([INESSS 2017](#)). La thymectomie peut être recommandée en cas de thymome chez des patients atteints de MGg ou chez ceux qui sont plus jeunes, lorsque les symptômes persistent. La valeur thérapeutique de l'éculizumab (Soliris<sup>MC</sup>) n'a pas été reconnue par l'INESSS ([INESSS 2022](#)). Ce médicament est réservé en dernier recours et dans des conditions particulières; il peut être obtenu par la mesure du patient d'exception.

### Besoin de santé

Il n'existe pas de traitement curatif pour la MGg, condition qui peut être hautement invalidante. Bien que plusieurs traitements non spécifiques inscrits sur les listes soient utilisés en pratique clinique afin d'améliorer les symptômes et atteindre la rémission, ils ne sont pas toujours efficaces et leur délai ainsi que leur durée d'action sont variables. De surcroît, l'utilisation judicieuse des IgIV, un des traitements de dernier recours, est requise en raison de la rareté de cette ressource. Tous ces traitements sont associés à des effets indésirables non négligeables. En conséquence, il y a un besoin de traitements additionnels plus efficaces et qui agissent plus rapidement que les options thérapeutiques offertes. Ces thérapies doivent faire diminuer la sévérité de la maladie, améliorer les symptômes, la fonctionnalité, l'autonomie et la qualité de vie des sujets atteints, et réduire les crises myasthéniques. Finalement, le patient atteint de MGg a généralement besoin d'un traitement à vie; il importe donc d'avoir un traitement au profil d'innocuité acceptable à long terme.

### Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude ADAPT (Howard 2021) et les données d'une analyse intermédiaire de sa phase de prolongation (ADAPT+) (Ashcraft 2023, Genge 2023) ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. De plus, l'INESSS a apprécié une comparaison indirecte non publiée, soumise par le fabricant.

#### Étude ADAPT

Il s'agit d'un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'efgartigimod à celles du placebo, en ajout à la thérapie conventionnelle. Il a été réalisé sur 167 adultes ayant un diagnostic confirmé de MGg de classe II à IV, selon la classification de la MGFA, et ce, sans égard à leur statut d'anticorps (anti-RACH, MuSK ou LRP-4). Pour être admis, les patients devaient avoir obtenu un score d'au moins 5 points sur l'échelle *Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living* (MG-ADL), dont 50 % devait être attribué à des symptômes non oculaires. Étaient exclus les patients ayant subi une thymectomie dans les 3 mois précédant le début de l'étude, ayant utilisé les IgIV ou reçu la plasmaphérèse dans les 30 derniers jours et le rituximab ou l'éculizumab dans les 6 mois précédant la sélection. Les patients devaient recevoir au moins 1 médicament comme traitement conventionnel pour la MGg, à dose stable sur la période minimale préspecifiée au protocole. Ces traitements devaient être maintenus durant l'étude, mais les changements posologiques n'étaient pas permis. Une thérapie de secours (p. ex. : corticostéroïdes à hautes doses, plasmaphérèse, immunoadsorption ou IgIV) était autorisée en cas d'aggravation des symptômes ou d'une détérioration clinique définie au protocole.

La répartition aléatoire a été réalisée avec stratification selon l'ethnie (Japonais ou non), le statut des anticorps (anti-RACH + ou -) et le traitement par les ISNS (oui ou non). L'efgartigimod, ou le placebo, a été

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

administré par perfusion I.V. à raison de 1 dose de 10 mg/kg (dose maximale de 1 200 mg) 1 fois par semaine par cycle de 28 jours. La réponse clinique déterminait la nécessité d'administrer les cycles subséquents, pour un maximum autorisé de 3 cycles pendant la période de suivi de 26 semaines. Pour recevoir 1 cycle supplémentaire de 4 semaines, les patients devaient répondre à des critères préspecifiés, notamment présenter un score MG-ADL  $\geq 5$  points et une augmentation de 2 points à ce dernier s'ils étaient répondeurs au cycle précédent. À l'issue de la phase à double insu de 26 semaines, les patients avaient la possibilité de s'intégrer dans la phase de prolongation de 3 ans au cours de laquelle tous ont reçu l'efgartigimod (ADAPT+).

Le paramètre d'évaluation principal est le taux de répondeurs sur l'échelle MG-ADL après le 1<sup>er</sup> cycle de traitement (semaine 4) dans la sous-population anti-RACH+. Les paramètres secondaires ont été testés selon une approche hiérarchisée afin de contrôler l'inflation du risque d'erreur de type 1 (alpha), dans l'ordre suivant :

1. Taux de répondeurs au *Quantitative Myasthenia Gravis* (QMG) (réduction  $\geq 3$  points) après le 1<sup>er</sup> cycle de traitement dans la population anti-RACH+;
2. Taux de répondeurs au MG-ADL (réduction  $\geq 2$  points) après le 1<sup>er</sup> cycle de traitement dans la population totale;
3. Proportion du temps, jusqu'au jour 126, pendant lequel une différence d'au moins 2 points au score MG-ADL est observée par rapport à la valeur de base dans la population anti-RACH+;
4. Délai médian du jour 28 à la détérioration clinique (augmentation du score MD-ADL) dans la population anti-RACH+;
5. Taux de répondeurs précoces au MG-ADL pendant le cycle 1 (après 2 doses) dans la population anti-RACH+.

Selon le protocole de l'étude, un patient répondeur est défini comme ayant eu une diminution d'au moins 2 points au MG-ADL ou de 3 points au QMG (par rapport à la valeur de base du cycle correspondant) pendant au moins 4 semaines consécutives. La 1<sup>re</sup> de ces diminutions devait survenir au plus tard 1 semaine après la dernière perfusion de l'efgartigimod du cycle correspondant.

Les principaux résultats, obtenus sur une population ayant reçu au moins 1 dose de traitement à l'étude sont présentés dans le tableau suivant.

#### Principaux résultats d'efficacité de l'étude ADAPT (Howard 2021)

| Paramètre d'évaluation <sup>a</sup>                                                         | Efgartigimod alfa<br>(n = 65) <sup>b</sup> | Placebo<br>(n = 64) <sup>b</sup> | RC ou différence (IC95 %<br>ou erreur type);<br>valeur p |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Répondeurs au MG-ADL au cycle 1 <sup>c,d</sup>                                              | 68 %                                       | 30 %                             | 4,95 (2,21 à 11,53)<br>p < 0,0001                        |
| Répondeurs au QMG au cycle 1 <sup>e,f</sup>                                                 | 63 %                                       | 14 %                             | 10,84 (4,18 à 31,20)<br>p < 0,0001                       |
| Répondeurs au MG-ADL au cycle 1 <sup>c,d,g</sup>                                            | n = 84<br>68 %                             | n = 83<br>37 %                   | 3,67 (1,85 à 7,58)<br>p < 0,0001                         |
| Proportion du temps avec réduction $\geq 2$ points au MG-ADL jusqu'au jour 126 <sup>c</sup> | 48,7 %                                     | 26,6 %                           | p < 0,0001                                               |

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

|                                                                                                                                 |          |         |                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|---------|-----------------------|
| Temps médian du jour 28 jusqu'à l'absence d'atteinte d'une amélioration cliniquement significative au score MG-ADL <sup>c</sup> | 35 jours | 8 jours | p = 0,26 <sup>h</sup> |
| Répondants précoces au MG-ADL au cycle 1 <sup>c,i</sup>                                                                         | 57 %     | 25 %    | s. o. <sup>j</sup>    |
| Variation du score total MG-ADL à la semaine 4 <sup>c,k</sup>                                                                   | ■        | ■       | ■                     |

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; MG-ADL : *Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living*; QMG : *Quantitative Myasthenia Gravis*; RC : Rapport de cotes; s. o. : Sans objet.

- a La séquence de l'analyse hiérarchisée était la suivante : répondants au MG-ADL (cycle 1), répondants au QMG (cycle 1), répondants au MG-ADL (population totale) (cycle 1), proportion du temps avec réduction  $\geq 2$  points au MG-ADL jusqu'au jour 126, temps médian à partir du jour 28 jusqu'à l'absence d'atteinte d'une amélioration cliniquement significative au score MG-ADL, répondants précoces au MG-ADL au cycle 1.
- b Analyse de sous-groupe conduite sur la population séropositive aux anticorps dirigés contre les récepteurs de l'acétylcholine.
- c Le MG-ADL est un questionnaire validé de 8 items qui évalue les symptômes de myasthénie grave et leur impact sur la fonctionnalité des patients au niveau respiratoire et oculaire ainsi qu'au niveau des membres. Chaque item a un score de 0 (normal) à 3 (sévère) et le score total oscille entre 0 et 24 (plus le score est élevé, plus l'atteinte est importante). Une variation de 2 points est considérée comme une amélioration cliniquement significative.
- d Répondant MG-ADL : est défini comme un patient qui présente une diminution d'au moins 2 points sur le score total MG-ADL (par rapport à la valeur de base du cycle correspondant) pendant au moins 4 semaines consécutives, la 1<sup>re</sup> de ces diminutions survenant au plus tard 1 semaine après la dernière perfusion de l'efgartigimod alfa du cycle 1.
- e Le QMG est un questionnaire validé de 13 items évaluant la sévérité de la maladie au niveau oculaire, facial, axial, et respiratoire, et au niveau de la motricité globale. Chaque item a un score de 0 (normal) à 3 (sévère) et le résultat total oscille entre 0 et 39 points. Plus le score est élevé, plus l'atteinte est importante. Une variation de 3 points est jugée comme une amélioration cliniquement significative.
- f Répondant QMG : est défini comme un patient qui présente une diminution d'au moins 3 points sur le score total QMG (par rapport à la valeur de base du cycle correspondant) pendant au moins 4 semaines consécutives, la 1<sup>re</sup> de ces diminutions survenant au plus tard 1 semaine après la dernière perfusion de l'efgartigimod alfa du cycle 1.
- g Analyse conduite sur la population totale de l'étude.
- h L'analyse statistique est exploratoire, car la stratégie d'analyse statistique hiérarchique a échoué.
- i Il s'agit de la population ayant eu une diminution d'au moins 2 points sur le score total MG-ADL (par rapport à la valeur de base du cycle correspondant) pendant au moins 4 semaines consécutives, la 1<sup>re</sup> de ces diminutions survenant après au maximum 2 perfusions de l'efgartigimod du cycle 1.
- j Analyse statistique non réalisée puisque la stratégie d'analyse statistique hiérarchique a échoué.
- k Analyse exploratoire : variation à la semaine 4 du 1<sup>er</sup> cycle par rapport aux valeurs de base. Basée sur une analyse selon un modèle mixte pour les mesures répétées (MMMR).
- l Différence moyenne des moindres carrés.

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

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique.
- Les risques de biais de sélection, de détection et d'attrition sont considérés comme faibles.
- La durée de l'étude est acceptable pour évaluer l'efficacité et l'innocuité à court terme de l'efgartigimod. Elle est toutefois insuffisante pour évaluer l'innocuité et l'effet du traitement sur la prévention des crises myasthéniques, ou pour démontrer le maintien du bénéfice sur les symptômes chroniques ainsi que sur la fonctionnalité et la qualité de vie des personnes atteintes à long terme.

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

- Le nombre de patients inclus est suffisant, vu le calcul de la taille d'échantillonnage et considérant la rareté de la condition évaluée. De plus, l'évaluation du paramètre principal porte sur un sous-groupe de patients représentant 77 % de la population totale, ce qui est considérable.
- Les caractéristiques de base sont globalement bien équilibrées entre les 2 groupes de traitement. Toutefois, il y a une différence importante (> 10 %) sur la proportion des patients ayant subi une thymectomie dans le groupe efgartigimod (69 %) comparativement au groupe placebo (47 %). Il est peu probable que ce déséquilibre affecte les résultats, selon les cliniciens consultés.
- Les facteurs de stratification sont jugés adéquats par les cliniciens consultés. Ils incluent les récepteurs anti-RACH+, population d'intérêt pour l'évaluation.
- Le paramètre d'évaluation principal est adéquat, bien que l'échelle MG-ADL comprenne une certaine subjectivité du fait que le questionnaire est rempli à partir d'informations rapportées par le patient. Il s'agit d'un outil validé, utilisé en pratique clinique, qui évalue les symptômes de la MG et leur impact sur la fonctionnalité des patients au niveau respiratoire et oculaire, ainsi qu'au niveau de la parole, de la déglutition et des membres. Comparer une proportion de répondants selon un questionnaire standardisé et reconnu permet de déterminer le nombre de patients pouvant bénéficier d'un nouveau traitement.
- Les paramètres d'évaluation secondaires sont pertinents, puisqu'ils permettent au clinicien d'apprécier la sévérité de la condition (score QMG), la durée de la réponse au traitement après le 1<sup>er</sup> cycle et la qualité de vie, éléments importants de la maladie. La définition de la proportion de répondants selon les seuils de signification prédéterminés, d'au moins 3 points sur le score QMG et d'au moins 2 points sur le score MG-ADL, est adéquate et représente les différences minimales cliniquement significatives déterminées dans la littérature (Katzberg 2014, Muppidi 2012, Muppidi 2022).
- Des paramètres jugés importants par les cliniciens consultés, telles les hospitalisations, la détérioration clinique et l'administration de traitements de secours, n'ont pas été étudiés lors de cette étude, ce qui constitue une limite.
- La réduction du nombre d'agents ou de la dose des ISNS et des corticostéroïdes est souhaitée par les cliniciens et les patients. Toutefois, le protocole empêchait les modifications de la thérapie conventionnelle en cours d'étude. En conséquence, l'effet de l'efgartigimod sur ce paramètre d'intérêt n'a pu être évalué.
- Le plan statistique est adéquat. La puissance est suffisante pour évaluer le paramètre principal et le contrôle relatif à la multiplicité est fait au moyen d'une stratégie de test hiérarchique.

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

- Les caractéristiques initiales des patients du sous-groupe anti-RACH+ sont suffisamment détaillées. Les participants sont majoritairement des femmes (67 %), d'origine caucasienne (85 %), âgés en moyenne de 47 ans et présentant une maladie légère ou modérée de classe II (41 %) ou III (55 %) selon la classification de la MGFA. Le temps écoulé depuis le diagnostic de la MG est en moyenne d'environ 9 ans.
- À l'inclusion, la maladie devait être stabilisée par au moins 1 traitement pour la MGg. Les patients sélectionnés dans l'étude avaient reçu divers traitements antérieurs en début d'étude. En effet, 77 % des patients dans la population totale ont essayé au moins 3 traitements avant la sélection (HAS 2022). Il n'y avait pas d'exigence particulière quant à l'effet obtenu, mais les doses devaient être stables. La notion d'échec des traitements antérieurs n'a pas été précisée. La proportion de patients atteints de MGg réfractaire n'est donc pas connue.

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

- La majorité des patients recevait un TIS pendant l'étude et 50 % de la population RACH+ recevait à la fois des corticostéroïdes et des ISNS.
- La population étudiée est somme toute représentative de celle traitée au Québec à ce stade de la maladie.
- Le choix du placebo comme comparateur est approprié compte tenu du fait qu'une comparaison avec les IgIV aurait été difficilement réalisable, selon les cliniciens consultés, notamment en raison de la variabilité de l'accès aux IgIV dans certains pays et de multiples schémas d'administration utilisés en clinique.

Les résultats après le 1<sup>er</sup> cycle démontrent que l'efgartigimod est plus efficace qu'un placebo pour réduire le score MG-ADL dans la sous-population anti-RACH+. La différence de 38 % entre les 2 groupes est statistiquement significative. Les résultats d'analyses de sous-groupe préspecifiées dans la population totale, par région, âge, sexe, traitement ISNS ou non et score MG-ADL à l'inclusion, révèlent un effet de traitement constant et comparable à celui de l'analyse principale. En ce qui concerne les paramètres secondaires, les résultats montrent une différence statistique entre les groupes concernant les 3 premiers critères selon l'ordre hiérarchique établi. Bien qu'une différence numérique soit observée, il n'y a pas de différence statistique entre les groupes en ce qui a trait au temps médian jusqu'à la perte de la signification clinique au score MG-ADL. Ces résultats sont jugés exploratoires pour ce paramètre ainsi que pour les paramètres subséquents. Finalement, bien qu'exploratoire, la différence entre les groupes pour la variation du score MG-ADL entre le début du traitement et la fin du cycle 1 atteint le seuil de pertinence clinique.

#### *Analyse intermédiaire à 93 semaines de la phase de prolongation*

Parmi les patients ayant terminé la période à double insu, 145 se sont intégrés dans une phase de prolongation à devis ouvert, en 2 parties, au cours de laquelle tous les participants ont reçu l'efgartigimod pendant une durée maximale de 72 mois. La majorité des participants était anti-RACH+ (76 %). Contrairement à la phase à répartition aléatoire, les changements posologiques des traitements conventionnels contre la MGg étaient permis dans cette partie de l'étude.

Les résultats à la semaine 93 suggèrent un maintien des taux de répondants aux échelles MG-ADL et QMG chez les patients traités par l'efgartigimod. Cependant, compte tenu de l'objectif de l'étude (tolérance), de son schéma non comparatif et du caractère exploratoire des paramètres évalués, aucune conclusion définitive ne peut être tirée. Par ailleurs, aucune donnée n'est publiée concernant le changement de dose de la thérapie concomitante, en particulier les corticostéroïdes, et ce, malgré l'autorisation d'ajustement préspecifiée au protocole.

#### *Innocuité*

Au cours de la période d'analyse principale de l'étude ADAPT, une proportion similaire de patients des groupes efgartigimod et placebo ont signalé un effet indésirable (EI) dans la population totale (77 % contre 84 %). Les EI les plus fréquents chez les patients traités par l'efgartigimod sont les céphalées (29 %), les nasopharyngites (12 %), les infections des voies respiratoires supérieures (11 %) et les infections urinaires (10 %). Environ 5 % des patients traités par l'efgartigimod ont eu un EI grave, contre 8,4 % dans le groupe placebo. Les EI graves fréquemment rapportés dans le groupe efgartigimod sont la thrombocytose, l'adénocarcinome rectal et la dépression. Aucune crise myasthénique ni aucun décès n'a été rapporté durant l'étude.

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

Aucun nouveau signal d'innocuité n'a été rapporté durant la phase de prolongation. Le profil d'innocuité est globalement similaire à celui de la période à double insu. Environ 85 % des patients ont eu au moins un EI, les plus fréquents étant les céphalées, les nasopharyngites, la COVID-19 et la diarrhée. Dans cette partie de l'étude, on rapporte 2 crises myasthéniques et 5 décès (FDA 2020).

#### *Qualité de vie*

En plus des échelles MG-ADL et QMG, la qualité de vie des patients a été évaluée dans l'étude ADAPT au moyen de 2 outils, le *Revised 15-item Myasthenia Gravis Quality of Life* (MG-QoL15r) et *The 5-level EQ-5D version* (EQ-5D-5L). Le MG-QoL-15r est un questionnaire reconnu et validé pour la MGg. Toutefois, aucun seuil de signification clinique n'est connu pour le score global. Les résultats après le 1<sup>er</sup> cycle montrent une amélioration des scores des questionnaires EQ-5D-5L et MG-QoL-15r, avec un effet maximal observé aux semaines 4 et 5, respectivement. Ces résultats sont considérés comme exploratoires en raison de l'absence de plan statistique et du risque élevé d'erreur de type 1.

#### Comparaison indirecte

En l'absence de données comparatives directes entre l'efgartigimod et les IgIV ou le ravulizumab (en cours d'évaluation par l'INESSS pour la même indication), le fabricant a soumis une méta-analyse en réseau (MAenR) non publiée. Elle a notamment pour objectif de comparer l'efficacité de l'efgartigimod à celle des IgIV, des immunoglobulines sous-cutanées et du ravulizumab dans une population adulte atteinte de MGg anti-RACH+. Les données cliniques sont tirées de 5 études, y compris l'étude ADAPT, pour l'efgartigimod (Howard) et l'étude CHAMPION MG (Vu 2022). La MAenR a été réalisée selon une approche bayésienne. Les paramètres d'évaluation sont la variation des scores MG-ADL et QMG aux semaines 4 à 26 par rapport à la valeur de base.

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

- La stratégie de recherche est détaillée et a permis de répertorier les études pertinentes et jugées d'intérêt.
- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont bien énoncés et établis en fonction des critères PICO, soit la population, l'intervention, les comparateurs, les résultats, le devis et les limites.
- Les caractéristiques des études sont différentes, notamment concernant le devis (phase II et phase III à répartition aléatoire), le nombre de sujets inclus (15 à 175), les dates de recrutement (début des années 2000 jusqu'à 2020), les critères d'inclusion et d'exclusion et les paramètres d'évaluation principaux (définition et moment d'évaluation), ce qui constitue des limites.
- Des caractéristiques de base, notamment la proportion de sujets ayant subi une thymectomie et le stade de la maladie, n'étaient pas décrites : il n'est pas possible de vérifier si l'ensemble des caractéristiques des populations des études incluses sont comparables.
- L'hypothèse de cohérence n'a pas été évaluée, car le réseau ne compte aucune boucle fermée. L'hypothèse de transitivité n'a pas été vérifiée.
- Il n'y a pas eu d'évaluation de l'innocuité ni de la qualité de vie.

Les résultats de la comparaison suggèrent que l'efficacité est en faveur de l'efgartigimod par rapport aux IgIV en ce qui a trait aux 2 paramètres évalués. Il en est de même par rapport au ravulizumab pour ce qui est du score QMG et il ne semble pas en aller différemment en ce qui concerne le score MG-ADL. Ces scores ont été évalués notamment selon le paramètre principal dans chaque étude, soit à la semaine 4

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

(ADAPT) et à la semaine 26 (CHAMPION). Toutefois, ces résultats sont entachés par une grande incertitude en lien avec les limites précédemment mentionnées. Aucune conclusion ne peut être tirée.

### **Perspective du patient**

Au cours de l'évaluation de l'efgartigimod, l'INESSS a reçu 1 communication provenant de l'association Dystrophie musculaire Canada. Celle-ci présente les résultats de 2 sondages menés auprès de patients atteints de MG ainsi que 1 questionnaire qui a été rempli par 1 patient en son nom personnel. Puisqu'aucune étude n'a été réalisée en contexte québécois et que les questionnaires ne permettent pas de documenter la perspective des patients vivant avec la MGg et de leurs proches, une consultation a été réalisée. Au total, 11 personnes réparties en 2 groupes de discussion, y compris 8 patients et 3 proches aidants, ont participé. Les détails concernant la méthodologie utilisée se trouvent sur le site de l'[INESSS](#). Les éléments suivants ont été relevés lors de cette démarche.

#### La qualité de vie

La MGg est une maladie complexe et invalidante affectant la qualité de vie. La majorité des patients mentionnent ressentir de la fatigue et de la faiblesse musculaire qui limite leur capacité à accomplir leurs activités de la vie quotidienne (AVQ) notamment travailler, s'occuper de leurs enfants ou de leur hygiène personnelle. Le recours à des équipements spécialisés tels que fauteuil roulant, canne et monte-escalier s'avère parfois nécessaire pour accomplir leur AVQ. Certains patients éprouvent également de la dysphagie, des troubles de la vision, de la douleur et des troubles respiratoires. Les personnes atteintes évoquent le sentiment d'isolement et de solitude profond, ainsi que de la détresse psychologique, voire de la stigmatisation. La MGg nuit à leur santé physique, socioaffective, sexuelle et mentale, à leur statut socio-économique et à leurs relations avec leurs proches.

#### Les besoins de santé observés

Plusieurs traitements sont administrés aux patients atteints de MGg. Les patients ressentent des EI avec ces thérapies dont l'intensité varie selon le médicament et l'individu. Les EI les plus cités sont l'insomnie, la prise de poids et la fatigue, qui affectent négativement la qualité de vie. Certains patients font le choix de ne pas recevoir de traitement pharmacologique et ont plutôt recours à la physiothérapie, tandis que d'autres ont subi une chirurgie du thymus.

#### Les attentes relatives au médicament

Les répondants souhaitent un nouveau traitement qui leur permette de retrouver une meilleure qualité de vie ainsi que leur autonomie, de diminuer leur douleur et de réduire la fatigue et la faiblesse musculaire ressenties. Ce médicament devrait être bien toléré, notamment en réduisant l'immunosuppression, administré hors du milieu hospitalier et réduire le recours aux autres traitements.

### **Perspective du clinicien**

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu 1 communication de neurologues et 1 communication de l'Association des pharmaciens propriétaires du Québec (AQPP). Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent aussi de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

#### Prise en charge et besoin de santé

La MGg est généralement traitée par la thérapie conventionnelle qui inclut la pyridostigmine, les corticostéroïdes et les ISNS. La pyridostigmine procure un soulagement rapide des symptômes, mais elle

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

est utilisée en monothérapie chez une faible minorité de patients. En pratique, la prednisone est commencée en 1<sup>er</sup>, puis suivie d'un ISNS (généralement l'azathioprine ou le mycophénolate mofétil) selon leur tolérance respective. Le délai d'obtention d'une réponse maximale à la prednisone est d'environ 6 à 8 semaines, après quoi les doses de corticostéroïdes sont réduites progressivement selon la tolérance des patients et leur réponse aux ISNS. Ces derniers requièrent un délai de réponse plus long (9 à 12 mois pour l'azathioprine et 6 à 12 mois pour le mycophénolate mofétil). Les cliniciens rapportent que l'absence de réponse clinique à 1 ISNS est généralement le signal de l'absence d'efficacité d'un autre produit de la même classe. Les patients ayant une atteinte grave peuvent d'emblée recevoir simultanément la pyridostigmine, les corticostéroïdes et les ISNS. Il n'existe pas de consensus sur la définition d'un échec de la thérapie conventionnelle, mais l'absence d'amélioration après 9 à 12 mois de traitement par les ISNS ou l'impossibilité de sevrage des corticostéroïdes doivent être considérées.

Lorsque la MGg n'est pas contrôlée par la thérapie conventionnelle, le recours aux traitements de secours (échanges plasmatiques/plasmaphérèse et IgIV) ou aux traitements de maintien (IgIV seulement) est souvent envisagé. Bien que ces 2 options soient quasi équivalentes en termes de coûts et de besoin d'organisation des services, les cliniciens rapportent que l'usage des IgIV est très surveillé dans les centres hospitaliers, avec notamment l'invitation à prescrire un nombre restreint de doses pour en limiter l'utilisation. Bien qu'elles soient accessibles comme traitement de maintien de la MGg, des enjeux de ressources humaines à la banque de sang peuvent aussi affecter sporadiquement la disponibilité de ces traitements. La plasmaphérèse n'est pas offerte dans tous les centres hospitaliers.

Les cliniciens estiment qu'il y a un besoin d'options de traitements efficaces, sécuritaires et à début d'action rapide, qui procurent des bénéfices durables pour traiter les patients atteints de MGg dont la maladie n'est pas contrôlée adéquatement par la thérapie conventionnelle. Ils considèrent qu'il y a aussi un besoin pour les patients bien contrôlés, en raison du fardeau des EI liés notamment au TIS.

#### Appréciation des études

L'échelle MG-ADL est très utilisée en pratique. C'est un outil facile à administrer, qui permet aux cliniciens d'évaluer les symptômes de la maladie et leur impact sur la fonctionnalité des patients au niveau respiratoire, oculaire, de la déglutition et des membres. Les cliniciens conviennent que ce questionnaire présente une certaine part de subjectivité, du fait qu'il est rempli par le patient et que chacun des items affecte la fonctionnalité de façon différente. La valeur clinique de chacun d'eux est variable. Ce score total est également sensible aux fluctuations naturelles inhérentes à la maladie, ce qui peut entraîner une variation pouvant atteindre 2 points, aux dires des cliniciens. Le score total QMG permet d'objectiver la sévérité de la maladie, mais il n'est pas employé en clinique en raison de la complexité de sa mise en œuvre. Il requiert plus de temps et nécessite un test de fonction respiratoire et le recours au dynamomètre.

Les cliniciens évaluent positivement les résultats de l'étude ADAPT, jugée de bonne qualité méthodologique, indiquant que l'efgartigimod présente un potentiel d'amélioration rapide des symptômes de la MGg. L'amélioration marquée des scores MG-ADL et QMG comparativement au placebo est considérée comme cliniquement importante. Par ailleurs, les cliniciens jugent courte la durée de 26 semaines de l'étude pivot. De plus, l'absence d'évaluation de l'impact de l'efgartigimod sur l'ajustement de la thérapie conventionnelle est déplorée, de même que l'effet sur la réduction des exacerbations et des crises myasthéniques. Toutefois, des bénéfices quant aux exacerbations et aux crises

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

leur paraissent plausibles, mais l'effet sur la réduction des corticostéroïdes est plus incertain. En ce qui concerne le profil d'innocuité, jugé favorable, les cliniciens consultés le trouvent rassurant et estiment qu'il pourrait contribuer à de meilleurs résultats en termes de qualité de vie.

Par ailleurs, les cliniciens consultés sont unanimes à envisager l'efgartigimod chez les patients ayant expérimenté la pyridostigmine, 1 corticostéroïde et au moins 1 ISNS. Cela représente une grande partie de la population incluse dans l'étude ADAPT. Le médicament pourrait alors remplacer les IgIV administrées comme traitement de maintien, actuellement utilisées après l'échec de la thérapie conventionnelle. Ils mentionnent qu'ils pourraient envisager l'utilisation temporaire de l'efgartigimod comme thérapie de « pont » chez certains patients ayant besoin d'un effet rapide pour pallier le long délai d'action des ISNS. Selon les cliniciens consultés, il y a un besoin de santé non comblé en contexte d'urgence où l'efgartigimod, en raison de son début d'action rapide, pourrait servir de thérapie de secours en traitement de rechange aux IgIV ou aux échanges plasmatiques. Toutefois, les données actuelles ne permettent pas de statuer sur l'efficacité ou l'innocuité du médicament dans une telle situation.

### **Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique**

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, ainsi que des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur la valeur thérapeutique :

- La MGg est une maladie chronique rare et hautement invalidante pour laquelle il n'y a pas de traitement curatif.
- La prise en charge actuelle de la MGg inclut les inhibiteurs de l'AChE, les corticostéroïdes et les ISNS, de même que les IgIV ou la plasmaphérèse en cas de crises myasthéniques ou en traitement de maintien (IgIV). Les TIS entraînent des effets indésirables graves, particulièrement en usage chronique (p. ex : diabète, glaucome, hypertension, risque de cancer). Par ailleurs, l'usage des IgIV administrés lorsque la thérapie conventionnelle est insuffisante est très surveillé, selon les cliniciens consultés.
- Il existe un besoin de traitements plus efficaces et sécuritaires qui agissent plus rapidement que les options thérapeutiques offertes. Ceux-ci devraient prévenir les crises et les exacerbations, diminuer la sévérité de la maladie et améliorer les symptômes, la fonctionnalité et la qualité de vie des personnes atteintes. Puisque le patient atteint de MGg a généralement besoin d'un traitement à vie, ces options doivent avoir un profil d'innocuité acceptable à long terme.
- Les résultats de l'étude ADAPT, de bonne qualité méthodologique (phase III à répartition aléatoire et à double insu), démontrent que le traitement par l'efgartigimod améliore les scores MG-ADL et QMG après 4 semaines, par rapport au placebo. Les résultats obtenus sont jugés cliniquement significatifs par les cliniciens consultés. Ils sont d'avis que l'efgartigimod représente une option de traitement après l'échec de la thérapie conventionnelle.
- L'impact de l'efgartigimod sur la diminution de dose ou l'arrêt des corticostéroïdes ou des ISNS est inconnu pour le moment.
- Les données exploratoires de l'étude ADAPT+ sur l'efficacité à plus long terme montrent la reproductibilité des résultats après chaque cycle donné, ce qui est rassurant, selon les cliniciens consultés.
- En raison des limites soulevées, les résultats de la comparaison indirecte entre l'efgartigimod, le ravulizumab et les IgIV sont incertains. Aucune conclusion ne peut être tirée.

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

- Le profil d'EI de l'efgartigimod à court terme est acceptable, selon les cliniciens. Les effets indésirables sérieux liés au traitement ou nécessitant son arrêt sont moindres ou comparables à ceux du placebo. Le court horizon temporel de l'étude ne permet pas de conclure quant à son innocuité à plus long terme, pourtant nécessaire considérant la chronicité de la maladie.
- Les cliniciens et les patients estiment que l'efgartigimod pourrait être envisagé en cas de contrôle inadéquat des symptômes de la maladie malgré un traitement par 1 inhibiteur de l'ACHé, 1 corticostéroïde et au moins 1 ISNS.

#### **Délibération sur la valeur thérapeutique**

Les membres du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de l'efgartigimod alfa (efgartigimod) est reconnue pour le traitement de la myasthénie grave généralisée (MGg) chez les patients qui présentent des anticorps dirigés contre les récepteurs de l'acétylcholine.

#### **Motifs de la position unanime**

- Les membres reconnaissent que l'efgartigimod permet à plus de patients d'obtenir une réponse clinique significative au score total MG-ADL. Les données proviennent d'une étude de bonne qualité méthodologique, ce qui est d'autant plus apprécié que la condition évaluée est rare.
- Ils estiment qu'un taux de répondants au *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living* permet de bien quantifier la proportion de patients qui pourraient bénéficier de l'ajout de l'efgartigimod à la thérapie conventionnelle, et ce, en dépit de l'absence de données sur la réduction potentielle du recours à la thérapie conventionnelle.
- Les membres reconnaissent que le profil d'innocuité de l'efgartigimod à court et moyen terme est acceptable compte tenu des bénéfices démontrés.
- Malgré l'incertitude quant à l'efficacité et l'innocuité différentielles des immunoglobulines intraveineuses (IgIV), ils reconnaissent que ce médicament pourrait représenter une option de rechange valable, considérant notamment les difficultés d'approvisionnement des IgIV.
- Les membres jugent que l'efgartigimod pourrait combler un besoin de santé chez les patients présentant des symptômes de la MGg.

#### **JUSTESSE DU PRIX**

Le coût d'acquisition de Vyvgart<sup>MC</sup> et celui de son principal comparateur se trouvent dans le tableau suivant.

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

## Coût d'acquisition de Vyvgart<sup>MC</sup> et de son principal comparateur

| Médicament                                                                                                                          | Posologie considérée <sup>a</sup>                                                                                                                                                                               | Prix unitaire <sup>b</sup>                                                                                                                          | Coût d'acquisition du traitement par cycle de 28 jours <sup>c</sup> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Efgartigimod alfa<br>Sol. Perf. I.V.<br>Vyvgart <sup>MC</sup><br>+<br>Thérapies conventionnelles <sup>d</sup>                       | 10 mg/kg (max 1 200 mg)<br>1 fois par semaine pour un total de 4 perfusions par cycle de 28 jours, puis en fonction de l'évaluation clinique pour les cycles subséquents (pour un total de 6 cycles au maximum) | 7 900 \$/flacon à dose unique de 400 mg/20 ml                                                                                                       | 63 200 \$<br><br>Coût maximum :<br>379 200 \$                       |
| <b>COMPARATEUR</b>                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                     |                                                                     |
| Immunoglobulines intraveineuses<br>Sol. Perf. I.V.<br>Plusieurs marques de commerce<br>+<br>Thérapies conventionnelles <sup>d</sup> | 0,4 à 1 g/kg toutes les 2 à 6 semaines <sup>e</sup>                                                                                                                                                             | <div> <div></div> \$/flacon de 2,5 g<br/> <div></div> \$/flacon de 5 g<br/> <div></div> \$/flacon de 10 g<br/> <div></div> \$/flacon de 20 g </div> | <div> <div></div> à<br/> <div></div> \$ </div>                      |

Sol. Perf. I.V. : Solution pour perfusion intraveineuse.

- a La posologie considérée est celle recommandée dans les monographies de produit ou celle correspondant à l'usage clinique courant.
- b Il s'agit du prix de vente garanti soumis par le fabricant. S'il s'agit d'un produit du système du sang, les prix confidentiels sont tirés des contrats d'Héma-Québec découlant de ses plus récents appels d'offres pour les produits du système du sang (octobre 2023).
- c Ce calcul tient compte d'une utilisation parfaite des médicaments. Ce coût est calculé pour une personne de 76 kg et inclut les pertes de médicament, le cas échéant. Il exclut toutefois le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste, le cas échéant.
- d Comprend notamment les inhibiteurs d'acétylcholinestérase, les corticostéroïdes et/ou les immunosuppresseurs non stéroïdiens.
- e Correspond à la dose de maintien basée sur le poids réel.

À titre informatif, il existe 2 autres médicaments biologiques; l'éculizumab (Soliris<sup>MC</sup>) et le ravulizumab (Ultomiris<sup>MC</sup>). [REDACTED]

Notons que l'éculizumab est parfois utilisé en dernier recours et remboursé par la mesure du patient d'exception de la RAMQ. Son coût d'acquisition annuel est d'environ 728 136 \$ (1<sup>re</sup> année) et de 701 168 \$ (années subséquentes).

## RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

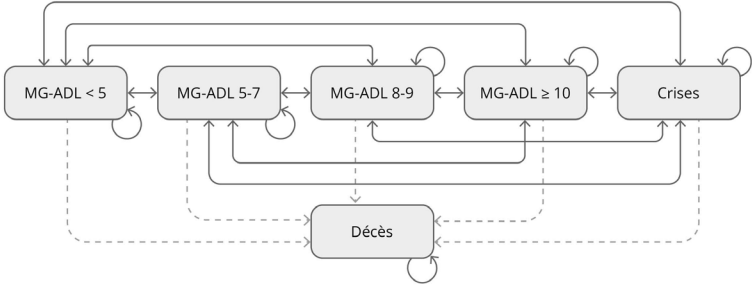
L'évaluation de l'efficacité de l'efgartigimod par l'INESSS repose sur les 2 comparaisons suivantes.

### Comparaison avec les thérapies conventionnelles seules

Comparativement aux thérapies conventionnelles seules, l'examen d'une étude pharmacoéconomique soumise par le fabricant a été réalisé par l'INESSS. Les principales caractéristiques de l'analyse de l'INESSS, les modifications effectuées, les limites relevées ainsi que les résultats obtenus se trouvent ci-dessous.

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

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

|                                           |                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Type d'analyse                            | Coût-utilité, selon une approche probabiliste                                                                                                                                                      |
| Population ciblée                         | Adultes atteints de MGg qui présentent des anticorps dirigés contre les récepteurs de l'ACh, dont les symptômes persistent malgré un traitement adéquat par 1 inhibiteur de l'AChE, 1 CS et 1 ISNS |
| Traitements comparés                      | Efgartigimod en ajout aux thérapies conventionnelles. comparativement aux thérapies conventionnelles seules                                                                                        |
| Perspective de l'analyse retenue          | Sociétale                                                                                                                                                                                          |
| Horizon temporel                          | 53 ans (à vie)                                                                                                                                                                                     |
| Modèle et modélisation                    | Représentation adaptée du modèle de Markov utilisé<br>                                                           |
| Principales sources des données cliniques | Efficacité et innocuité (ADAPT, ADAPT+)                                                                                                                                                            |
| Coûts considérés                          | D'acquisition, d'administration, de suivi clinique, de gestion des effets indésirables, d'hospitalisation, de fin de vie, de perte de productivité pour le patient et le proche aidant.            |

ACh : Acétylcholine; AChE : Acétylcholinestérase; CS : Corticostéroïde; ISNS : Immunosuppresseur non stéroïdien; MGg : Myasthénie grave généralisée.

Un avantage sur la diminution de la survenue des crises myasthéniques et des exacerbations en faveur de l'efgartigimod, par rapport aux thérapies conventionnelles seules, est présumé dans l'analyse du fabricant. Or, un tel gain n'est pas démontré dans les études ADAPT et ADAPT+. Les cliniciens consultés sont toutefois d'avis qu'il pourrait être cliniquement plausible d'observer un bénéfice sur ces paramètres advenant une amélioration de la condition des patients. Ainsi, afin de traduire l'incertitude portant sur ces paramètres, 2 scénarios ont été réalisés par l'INESSS :

- Scénario de référence : En l'absence de données démontrant un bénéfice sur la diminution de la survenue des crises myasthéniques et des exacerbations en faveur de l'efgartigimod, l'INESSS retire tout gain sur ces paramètres dans son scénario de référence.
- Scénario secondaire : Selon les cliniciens consultés, un gain sur la diminution de la survenue des crises myasthéniques et des exacerbations en faveur de l'efgartigimod pourrait être plausible. Ainsi, l'INESSS explore ce gain dans un scénario secondaire.

## Principales modifications effectuées par l'INESSS

- Valeur d'utilité : L'utilité associée à l'état de santé du score MG-ADL < 5, qui a été colligée dans une étude de vie réelle (MyRealWorld MG), est légèrement supérieure à celle de la population générale. Ainsi, l'INESSS retient une valeur inférieure sur la base de l'étude de Dewilde (2023).
- Désutilité associée aux proches aidants : En l'absence de données permettant de bien quantifier l'impact de la maladie ainsi que celui de l'utilisation de l'efgartigimod sur la qualité de vie des proches aidants, l'INESSS retire le décrétement d'utilité supposé par le fabricant.

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

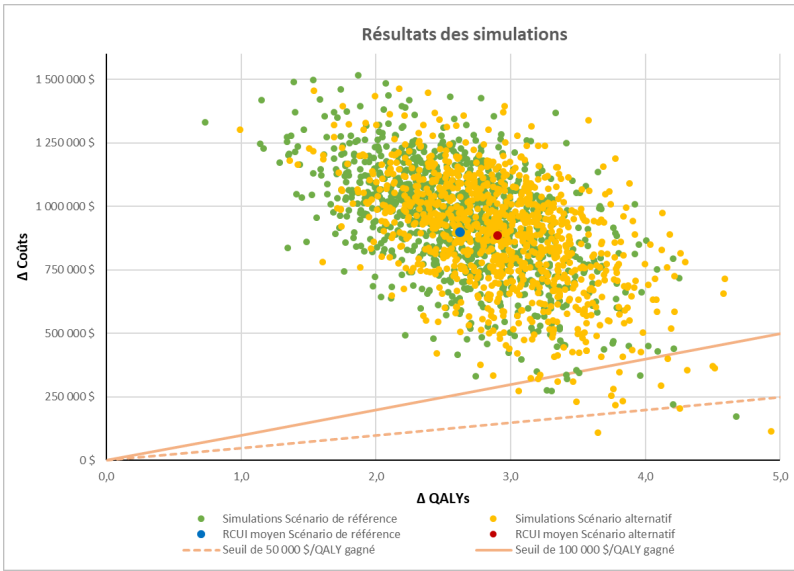
- Désutilité et probabilité de décès associés à l'utilisation de corticostéroïdes : Un avantage sur la réduction de l'utilisation concomitante de corticostéroïdes se dégage en faveur de l'efgartigimod dans le modèle du fabricant, ce qui débouche sur l'absence d'un décrétement d'utilité et une probabilité de décès inférieure associée à ce paramètre. Toutefois, en l'absence de données permettant de démontrer un bénéfice sur ce dernier, l'INESSS retire tout gain potentiel.

#### **Principales limites relevées par l'INESSS**

- Durée de traitement (efgartigimod) : Une incertitude persiste en ce qui concerne sa durée de traitement réelle. En effet, selon les cliniciens consultés, il est possible que la maladie se stabilise après quelques années et il n'est pas certain qu'il soit alors cessé définitivement malgré la chronicité de la maladie, ou repris après une période d'interruption. Le modèle pharmacoeconomique ne permet pas de prendre adéquatement en compte cette incertitude, puisque celui-ci suppose une prise en continu du traitement. Ainsi, l'effet de l'efgartigimod et les coûts qui y sont associés pourraient vraisemblablement être surestimés.
- Variation naturelle du score MG-ADL : Les cliniciens consultés ont mentionné qu'il est possible d'observer des fluctuations du score MG-ADL chez les patients, sans égard aux traitements administrés et résultant entre autres de plusieurs facteurs, par exemple les virus respiratoires et d'autres infections, l'utilisation de certains médicaments pour d'autres conditions médicales ainsi que des températures ambiantes élevées. Une incertitude réside donc quant à l'ampleur du gain procuré par l'efgartigimod sur le score MG-ADL. Les cliniciens soulèvent également que la maladie est plus active dans les 1<sup>res</sup> années suivant le diagnostic, après quoi la prise en charge est moins intense. Toutefois, le modèle ne permet pas de capter cette éventualité ni les variations du score MG-ADL pouvant en découler.

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

**Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant Vyvgart<sup>MC</sup>, en ajout aux thérapies conventionnelles, aux thérapies conventionnelles seules pour le traitement de la MGg chez les patients qui présentent des anticorps dirigés contre les récepteurs de l'ACh et dont les symptômes persistent malgré un traitement adéquat par un inhibiteur de l'AChE, un CS et un ISNS**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | $\Delta$ AVG | $\Delta$ QALY | $\Delta$ Coût (\$) | RCUI (\$/QALY gagné) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|---------------|--------------------|----------------------|
| <b>FABRICANT</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |              |               |                    |                      |
| SCÉNARIO DE RÉFÉRENCE <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |              |               |                    |                      |
| <b>INESSS</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |              |               |                    |                      |
| SCÉNARIO DE RÉFÉRENCE <sup>a,b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 0,01         | 2,62          | 949 606            | 362 880 <sup>c</sup> |
| SCÉNARIO SECONDAIRE <sup>a,b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 0,11         | 2,90          | 888 312            | 306 180 <sup>c</sup> |
| Pour atteindre les RCUI ci-dessous, le coût d'acquisition de Vyvgart <sup>MC</sup> doit être réduit d'au moins :                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |              |               |                    |                      |
| Scénario de base                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |              |               |                    |                      |
| 50 000 \$/QALY gagné                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |              |               |                    | 59 %                 |
| 100 000 \$/QALY gagné                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |              |               |                    | 49 %                 |
| Scénario secondaire                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |              |               |                    |                      |
| 50 000 \$/QALY gagné                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |              |               |                    | 53 %                 |
| 100 000 \$/QALY gagné                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |              |               |                    | 43 %                 |
|  <p><b>Résultats des simulations</b></p> <p>The scatter plot displays the distribution of simulated outcomes. The y-axis represents the change in costs (<math>\Delta</math> Coûts) from 0 to 1,500,000 \$, and the x-axis represents the change in quality-adjusted life years (<math>\Delta</math> QALYs) from 0.0 to 5.0. Green dots represent the reference scenario simulations, and yellow dots represent the alternative scenario simulations. Blue and red dots indicate the mean RCUI for each scenario. Two orange lines represent the thresholds for 50,000 \$/QALY gained (dashed) and 100,000 \$/QALY gained (solid).</p> |              |               |                    |                      |

$\Delta$ AVG : Différence d'années de vie gagnées;  $\Delta$ Coût : Différence de coût;  $\Delta$ QALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; ACh : Acétylcholine; AChE : Acétylcholinestérase; CS : Corticostéroïde; ISNS : Immunosuppresseur non stéroïdien; MGg : Myasthénie grave généralisée; MSSS : Ministère de la Santé et des Services sociaux; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental.

- Analyse probabiliste qui repose sur 1 000 tirages de valeurs aléatoires à partir de lois de probabilité spécifique pour chacun des paramètres de l'analyse.
- D'autres modifications, de moindre importance, ont été apportées au scénario de référence du fabricant, notamment quant à la répartition du marché entre les différentes thérapies conventionnelles.
- L'utilisation de la perspective du MSSS a un impact marginal sur les résultats. Par ailleurs, les RCUI obtenus, selon une approche déterministe, sont de 365 985 et 309 338 \$/QALY gagné pour le scénario de référence et secondaire, respectivement.

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

### **Comparaison avec les immunoglobulines intraveineuse**

L'analyse coût-utilité soumise par le fabricant comparativement aux IgIV ne peut être retenue par l'INESSS. En effet, les principaux intrants cliniques du modèle reposent sur la MAenR précitée, laquelle n'a pas été retenue en raison des limites méthodologiques importantes relevées. Ainsi, en l'absence de données robustes comparant l'efficacité et l'innocuité relatives entre les traitements, l'efficacité de l'efgartigimod ne peut être évaluée. Notons toutefois que le coût d'acquisition annuel plus élevé de l'efgartigimod (+ 114 515 à 272 459 \$ et + 38 à 91 %) ne peut être justifié par la démonstration de bienfaits cliniques.

### **CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX, ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES**

La posologie personnalisée du traitement en fonction de la réponse clinique, bien que pertinente pour éviter le surtraitement, ajouterait un niveau supplémentaire de complexité pour la prise en charge par le réseau de la santé. En effet, des visites médicales supplémentaires seront nécessaires pour que le clinicien évalue la condition clinique du patient et détermine le moment opportun pour administrer un nouveau cycle de traitement. Par conséquent, l'absence de prévisibilité concernant la fréquence d'administration des cycles constitue un obstacle à son implantation. Cette préoccupation serait effective en particulier à l'amorce du traitement.

Un programme de soutien au patient pour la distribution par des pharmacies dédiées et l'administration du médicament en cliniques privées de perfusion est prévu par le fabricant. L'association québécoise des pharmaciens propriétaires (AQPP) soulève des préoccupations en lien avec ce programme. Il pourrait entraîner un certain dirigisme par la mise en place d'un circuit fermé avec une distribution exclusive par certaines pharmacies. Cela pourrait empêcher l'accès des patients au pharmacien de leur choix. Hormis l'incertitude à savoir si les ressources humaines seront suffisantes pour offrir le service tel que présenté par le programme de soutien aux patients, certains cliniciens disent ne pas avoir d'objection à la mise en place d'un tel programme.

### **Analyse d'impact budgétaire**

Un examen sommaire de l'analyse d'impact budgétaire fournie par le fabricant a été effectué. Au cours de celui-ci, des analyses de sensibilité ont été réalisées sur les valeurs et paramètres ayant une incidence sur la population admissible au traitement, le marché et les parts de marché, ainsi que le coût des traitements et les facteurs influençant ce coût. Après cet examen, l'INESSS s'attend à ce que l'inscription de l'efgartigimod ait sur 3 ans une incidence supérieure à 10 M\$ sur le budget de la RAMQ. Comme fixé par les modalités de sa mesure temporaire d'allègement des évaluations scientifiques économiques ([Avis aux fabricants 2023](#)), il a donc réalisé une analyse d'impact budgétaire.

Les principales hypothèses de ces analyses ainsi que leurs résultats sont présentés ci-dessous.

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

## Principales hypothèses des analyses d'impact budgétaire

| Paramètre                                                        | Valeurs (valeurs autres)                      |                                                            |
|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
|                                                                  | Fabricant                                     | INESSS                                                     |
| <b>POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT</b>                       |                                               |                                                            |
| Nombre annuel de personnes admissibles au traitement (sur 3 ans) | ■, ■ et ■                                     | 51, 52 et 52                                               |
| <b>MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS</b>                        |                                               |                                                            |
| Parts de marché de l'efgartigimod (sur 3 ans)                    | ■, ■ et ■ %                                   | 60, 70 et 80 %<br>(50, 60, 70 % et<br>70, 80, 90 %)        |
| Principale provenance de ces parts de marché                     | Thérapies conventionnelles, IgIV, Ravulizumab | En ajout à la thérapie conventionnelle <sup>a</sup> , IgIV |
| <b>COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT</b>      |                                               |                                                            |
| Coût moyen par personne traitée (sur 3 ans)                      |                                               |                                                            |
| Efgartigimod                                                     | ■ \$                                          | 914 735 \$                                                 |
| Thérapies conventionnelles <sup>a</sup>                          | ■ \$                                          | s. o. <sup>b</sup>                                         |
| Immunoglobulines intraveineuses                                  | ■ \$                                          | 172 302 \$                                                 |
| Ravulizumab                                                      | ■ \$                                          | s. o.                                                      |

s. o. : Sans objet.

a Comprend notamment les inhibiteurs d'acétylcholinestérase, les corticostéroïdes et les immunosuppresseurs non stéroïdiens.

b À des fins de simplification, et comme l'efgartigimod s'ajoute à celles-ci, les coûts des thérapies conventionnelles n'ont pas été considérés dans l'analyse de l'INESSS.

L'analyse d'impact budgétaire réalisée par l'INESSS comprend notamment ces différences :

- **Comparateurs** : Le fabricant inclut le ravulizumab (Ultomiris<sup>MC</sup>) comme comparateur dans son analyse. Toutefois, comme il n'est pas inscrit sur les listes des médicaments, l'INESSS le retire comme comparateur dans son analyse.
- **Population admissible** : L'INESSS, comme le fabricant, a retenu une approche épidémiologique afin de circonscrire la population admissible. Toutefois, contrairement au fabricant, il limite cette population aux patients ayant un score MG-ADL  $\geq 5$  à l'amorce du traitement, conformément aux critères d'inclusion de l'étude ADAPT. De plus, à partir des caractéristiques des patients observées dans cette dernière et à partir des données publiées de la RAMQ, l'INESSS a estimé un taux de couverture par le régime public d'assurance médicaments d'environ 42 %, qui a ensuite été appliqué à ces patients.
- **Parts de marché et provenance** : Selon les cliniciens consultés, chez une population non contrôlée par les thérapies conventionnelles, l'efgartigimod serait offert à la grande majorité des patients. Ainsi, les parts de marché de ce dernier sont augmentées. L'efgartigimod viendrait majoritairement s'ajouter aux thérapies conventionnelles, et minoritairement prendre des parts de marché aux IgIV.
- **Coût des traitements** : Le coût du traitement par l'efgartigimod est calculé en fonction du nombre de cycles annuel moyen ainsi que des données de temps de traitement observés dans l'étude ADAPT+. En ce qui concerne les thérapies conventionnelles, puisqu'elles sont en ajout à l'efgartigimod, leur coût est non différentiel. Ainsi, à des fins de simplification, un coût nul leur est supposé dans l'analyse. Finalement, un coût nul a également été supposé aux IgIV, puisque ces produits relèvent du budget du MSSS alors que l'INESSS ne considère que celui de la RAMQ dans son analyse. Notons que l'INESSS explore tout de même l'impact de l'inscription de l'efgartigimod sur le budget du MSSS.

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

**Impacts budgétaires de l'inscription de Vyvgart<sup>MC</sup> sur les listes de médicaments pour le traitement de la MGg chez les patients qui présentent des anticorps dirigés contre les récepteurs de l'ACh et dont les symptômes persistent malgré un traitement adéquat par 1 inhibiteur de l'AChE, 1 CS et 1 ISNS**

| Perspective du budget de la RAMQ |                                       | An 1                            | An 2          | An 3          | Total           |
|----------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------|---------------|---------------|-----------------|
| <b>FABRICANT</b>                 | Nombre de personnes                   | ■                               | ■             | ■             | ■               |
|                                  | Impact brut <sup>a,b</sup>            | ■ \$                            | ■ \$          | ■ \$          | ■ \$            |
|                                  | Impact net <sup>c</sup>               | ■ \$                            | ■ \$          | ■ \$          | ■ \$            |
| <b>INESSS</b>                    | Nombre de personnes                   | 31                              | 33            | 34            | 41 <sup>d</sup> |
|                                  | Impact brut <sup>a,b</sup>            | 6 581 907 \$                    | 10 498 412 \$ | 10 624 842 \$ | 27 705 161 \$   |
|                                  | Impact net <sup>c</sup>               | 6 602 389 \$                    | 10 531 081 \$ | 10 657 904 \$ | 27 791 374 \$   |
|                                  | Analyses de sensibilité déterministes | Scénario inférieur <sup>e</sup> |               |               | 18 608 672 \$   |
|                                  |                                       | Scénario supérieur <sup>f</sup> |               |               | 54 787 277 \$   |

ACh : Acétylcholine; AChE : Acétylcholinestérase; CS : Corticostéroïde; ISNS : Immunosuppresseur non stéroïdien; MGg : Myasthénie grave généralisée.

- a À des fins de simplification, ces coûts sont présumés entièrement assumés par la RAMQ, alors que dans les faits, certaines catégories de bénéficiaires en assument une partie par le biais d'une franchise et d'une coassurance.
- b Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- c Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- d Nombre total de personnes qui auront amorcé le traitement sur 3 ans.
- e Les estimations sont réalisées, sur l'impact net, en tenant compte d'une réduction de 10 % de la proportion de patients ayant un score MG-ADL  $\geq 5$  (35 % au lieu de 45 %) et d'une réduction de 10 % des parts de marché de l'efgartigimod (50, 60 et 70 % sur 3 ans).
- f Les estimations sont réalisées, sur l'impact net, en tenant compte d'une augmentation de la proportion de patients admissibles à la RAMQ (60 %), d'une augmentation de 10 % de la proportion de patients ayant un score MG-ADL  $\geq 5$  (55 % au lieu de 45 %) et d'une augmentation des parts de marché de l'efgartigimod (70, 80 et 90 % sur 3 ans).

Comme mentionné, les coûts des IgIV n'ont pas été considérés dans l'analyse, puisque ceux-ci relèvent du budget du MSSS, alors que l'INESSS ne considère que la perspective de la RAMQ dans son analyse. Toutefois, l'INESSS a tout de même estimé qu'advenant l'inscription de l'efgartigimod, les économies potentielles pour le MSSS seraient d'environ 689 208 \$ sur 3 ans.

Notons également que certains patients reçoivent actuellement l'éculizumab en dernière intention de traitement par la mesure du patient d'exception de la RAMQ. Il est attendu qu'environ ■ nouveaux patients reçoivent l'éculizumab par année. Ainsi, si l'on considère un scénario selon lequel ces ■ patients qui recevraient normalement l'éculizumab la 1<sup>re</sup> année se verraient plutôt offrir l'efgartigimod, l'impact budgétaire net de l'inscription de l'efgartigimod serait alors d'environ 25,9 M\$ sur 3 ans. Toutefois, il est possible que ce dernier ne fasse que déplacer l'éculizumab dans la trajectoire de soins. Cette hypothèse ne peut être captée sur l'horizon de l'analyse réalisée par l'INESSS. Rappelons que le coût de traitement par patient est plus élevé dans le cas de l'éculizumab que dans celui de l'efgartigimod.

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

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

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

### **Valeur thérapeutique**

- Un besoin de santé est présent en ce qui concerne des options thérapeutiques efficaces, qui agissent rapidement et qui sont bien tolérées, particulièrement pour les patients atteints d'une forme généralisée de la maladie et qui demeurent symptomatiques malgré une thérapie conventionnelle adéquate.
- Les données évaluées permettent de conclure qu'un traitement à l'efgartigimod, en ajout à la thérapie conventionnelle, améliore de façon rapide les symptômes de la MGg en comparaison d'un placebo. Toutefois, une diminution de la dose ou l'arrêt du TIS reste à confirmer comme bénéfice potentiel à l'ajout de l'efgartigimod.
- L'efgartigimod présente un profil d'innocuité acceptable compte tenu des bénéfices démontrés.

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

- Le coût d'acquisition par cycle de 28 jours de l'efgartigimod est de 63 200 \$. Il est plus élevé que celui de son comparateur (■ à ■ \$). Le coût d'acquisition maximal est de 379 200 \$ pour un total de 6 cycles de traitement.
- Pour évaluer l'efficiencia de l'efgartigimod comparativement aux thérapies conventionnelles seules, une analyse coût-utilité a été retenue. Une approche par scénarios a été effectuée en raison de l'incertitude entourant la plausibilité d'un gain sur la réduction de la survenue des crises myasthéniques et des exacerbations en faveur de l'efgartigimod.
- Le scénario de référence fait état d'un RCUI moyen de 362 880 \$/QALY gagné, lequel ne tient pas compte d'un gain sur la réduction de la survenue des crises et des exacerbations en faveur de l'efgartigimod. Une baisse d'au moins 59 et 49 % du prix soumis est requise pour obtenir un ratio de 50 000 et 100 000 \$/QALY, respectivement.
- Le scénario secondaire fait état d'un RCUI moyen d'environ 306 180 \$/QALY gagné, lequel tient compte d'un gain sur la réduction de la survenue des crises et des exacerbations en faveur de l'efgartigimod. Une baisse d'au moins 53 et 43 % du prix soumis est requise pour obtenir un ratio de 50 000 et 100 000 \$/QALY, respectivement.
- En l'absence de données jugées valides comparant l'efficacité et l'innocuité de l'efgartigimod à celles des IgIV, l'efficiencia par rapport à ces dernières ne peut être évaluée.

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

- La posologie personnalisée du traitement en fonction de la réponse clinique, bien que pertinente pour éviter le surtraitement, ajouterait un niveau supplémentaire de complexité pour la prise en charge par le réseau de la santé.
- Des coûts d'environ 27,8 M\$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ au cours des 3 premières années suivant l'inscription de l'efgartigimod pour le traitement de la MGg. Ces estimations reposent sur l'hypothèse selon laquelle 41 patients seraient traités au cours de ces années.
- En considérant le coût des IgIV, qui relèvent du budget du MSSS, des économies potentielles d'environ 690 000 \$ pourraient être engendrées sur le budget de ce dernier.

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

### Délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi

Les membres du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès sont unanimement d'avis d'inscrire Vyvgart<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments pour le traitement de la myasthénie grave généralisée (MGg) chez les patients qui présentent des anticorps dirigés contre les récepteurs de l'acétylcholine.

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

#### Motifs de la position unanime

- Les membres reconnaissent que l'efgartigimod améliore les symptômes de la MGg de façon importante. Les bénéfices sont observés rapidement après les 1<sup>res</sup> doses.
- Les membres estiment que l'efgartigimod présente un profil d'innocuité acceptable.
- Ils estiment que ce traitement répondrait à un besoin de santé chez les personnes atteintes, lorsque la thérapie conventionnelle est insuffisante.
- À l'instar des cliniciens consultés, il leur paraît raisonnable que l'accès à l'efgartigimod soit limité aux patients ayant des symptômes de MGg persistant malgré une thérapie conventionnelle optimisée incluant 1 inhibiteur de l'acétylcholinestérase, 1 corticostéroïde et au moins 1 immunosuppresseur non stéroïdien.
- À la lumière des analyses économiques effectuées, les membres estiment que l'efgartigimod ne constitue pas une option de traitement efficiente à ce prix de vente garanti. Ce rapport défavorable entre le coût et l'efficacité, combiné à l'importante incidence budgétaire, justifie l'atténuation du fardeau économique comme condition d'inscription.

#### PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Alexion Pharma GmbH.** Monographie du produit Ultomiris<sup>MC</sup>. Zürich, (Swiss) 6 janvier 2023.
- **Alhaidar MK, Abumurad S, Soliven B, et coll.** Current Treatment of Myasthenia Gravis. J Clin Med. 2022 Mar 14;11(6):1597.
- **Argenx BV.** Monographie du produit Vyvgart<sup>MC</sup>. Zwijnaarde (Belgique) 19 septembre 2023.
- **Ashcraft E, Bril V, Pasnoor M, et coll.** P277 Long-term safety, tolerability, and efficacy of Efgartigimod in patients with Generalized Myasthenia Gravis: concluding analyses from the ADAPT+ study, Neuromuscular Disorders 2023;Volume 33(Supplement 1):Page S179.
- **Bird SJ.** Chronic immunosuppressive therapy for myasthenia gravis [site Web]. Dans : Shefner JM, réd. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc., Wolters Kluwer; 2021a. Disponible à : <https://www.uptodate.com/contents/chronic-immunosuppressive-therapy-for-myasthenia-gravis> (consulté le 6 septembre 2023).
- **Bird SJ.** Diagnosis of myasthenia gravis [site Web]. Dans : Shefner JM, réd. UpToDate. Waltham, MA : UpToDate Inc., Wolters Kluwer; 2021b. Disponible à : <https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-myasthenia-gravis> (consulté le 15 septembre 2023).
- **Breiner A, Widdifield J, Katzberg HD, et coll.** Epidemiology of myasthenia gravis in Ontario, Canada. Neuromuscul Disord 2016; 26(1):41-6.
- **Dewilde S, Qi CZ, Phillips G, et coll.** Association Between Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living (MG-ADL) and EQ-5D-5L Utility Values: The Additional Effect of Efgartigimod on Utilities. Adv Ther. 2023;40(4):1818-29.
- **Food and Drug Administration (FDA).** Integrated Review, Vyvgart, International non-proprietary name: efgartigimod alfa. 23 avril 2020. Disponible à : [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2022/761195Orig1s000IntegratedR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2022/761195Orig1s000IntegratedR.pdf)

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

- **Genge A., Pasnoor M, Baril V, et coll.** Long term safety, tolerability, and efficacy of efgartigimod in patients with Generalized Myasthenia Gravis: Concluding analyses from ADAPT+. Fédération des sciences neurologiques du Canada (FSNC), Banff, Canada 2023.
- **Gilhus NE, Tzartos S, Evoli A, et coll.** Myasthenia gravis. Nat Rev Dis Primers. 2019;5(1):30.
- **Grob D, Brunner N, Namba T, Pagala M.** Lifetime course of myasthenia gravis. Muscle Nerve 2008; 37:141–9.
- **Haute Autorité de Santé (HAS).** Avis sur les médicaments. Efgartigimod alfa (Vyvgart<sup>MC</sup>). 14 décembre 2022. Disponible à : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19973\\_VYVGART\\_PIC\\_INS\\_AvisDef\\_CT19973.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19973_VYVGART_PIC_INS_AvisDef_CT19973.pdf)
- **Howard JF Jr, Bril V, Vu T, et coll.** Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Neurol. 2021;20(7):526-36.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Soliris<sup>MC</sup> Myasthénie grave. Québec. Qc : INESSS;2022. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Mars\\_2022/Soliris\\_2022\\_02.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Mars_2022/Soliris_2022_02.pdf)
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Usage optimal des immunoglobulines en neurologie. Québec. Qc : INESSS;2017. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Usage\\_optimal/Immunoglobulines/INESSS-Avis\\_lg\\_neurologie.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Usage_optimal/Immunoglobulines/INESSS-Avis_lg_neurologie.pdf)
- **Katzberg HD, Barnett C, Merkies IS, et coll.** Minimal clinically important difference in myasthenia gravis: outcomes from a randomized trial. Muscle Nerve. 2014 May;49(5):661-5
- **Muppidi S.** The myasthenia gravis-specific activities of daily living profile. Ann N Y Acad Sci 2012; 1274:114-9.
- **Muppidi S, Silvestri NJ, Tan R, et coll.** Utilization of MG-ADL in myasthenia gravis clinical research and care. Muscle Nerve. 2022 Jun;65(6):630-9.
- **Pelak, V, Quan D.** Ocular myasthenia gravis. UpToDate. Disponible : <https://www.uptodate.com/contents/ocular-myasthenia-gravis> (consulté le 1 septembre 2023).
- **Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M. et coll.** International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. Neurology 2016; 87(4):419-25.
- **Vu T, Meisel A, Mantegazza R, et coll.** Terminal complement inhibitor ravulizumab in generalized myasthenia gravis. NEJM Evidence. 2022;1(5):EVIDoa2100066.

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

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

**YESCARTA<sup>MC</sup>**

***Lymphome folliculaire***

**Avis transmis au ministre en novembre 2023**

**Marque de commerce :** Yescarta

**Dénomination commune :** Axicabtagène ciloleucel

**Fabricant :** Gilead

**Forme :** Suspension pour perfusion intraveineuse

**Teneur :** ≤ 200 000 000 cellules CAR-T

## **Refus d'inscription**

---

### **RECOMMANDATION**

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas ajouter une indication reconnue à Yescarta<sup>MC</sup> sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du lymphome folliculaire (LF) récidivant ou réfractaire (R/R).

## **Évaluation**

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

### **DESCRIPTION DU MÉDICAMENT**

L'axicabtagène ciloleucel (axi-cel) est une immunothérapie de cellules T autologues modifiées génétiquement et dirigées contre l'antigène CD19. Les cellules T du patient sont collectées par

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

leucaphérèse, modifiées ex vivo par transduction rétrovirale, mises en culture, puis réintroduites chez le patient. Les lymphocytes T CD4+ et CD8+ sont modifiés afin qu'ils expriment un récepteur antigénique chimérique comprenant un fragment murin variable à chaîne simple (monocaténaire) lié aux domaines co-stimulateurs CD28 et CD3 Zeta.

L'axi-cel est administré par perfusion intraveineuse (I.V.) en 1 seule dose cible de 2 millions de lymphocytes T viables par kg de poids corporel jusqu'à un maximum de 200 millions de lymphocytes T viables. Ce traitement est notamment indiqué « pour le traitement des adultes atteints d'un lymphome folliculaire (LF) récidivant ou réfractaire de grade 1, 2 ou 3a après deux traitements systémiques ou plus. »

#### CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la 1<sup>re</sup> évaluation de Yescarta<sup>MC</sup> par l'INESSS pour cette indication.

L'axi-cel est actuellement inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements* à titre de médicament d'exception pour le traitement des adultes atteints d'un lymphome à grandes cellules B récidivant ou réfractaire après au moins 2 intentions de traitement systémique, y compris les adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) sans autre précision, d'un lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B, d'un lymphome à cellules B de haut grade ou d'un LDGCB résultant d'un lymphome folliculaire.

#### VALEUR THÉRAPEUTIQUE

##### Contexte de la maladie

Le lymphome non hodgkinien (LNH) est la 5<sup>e</sup> néoplasie la plus fréquente chez l'homme et la 6<sup>e</sup> chez la femme (Brenner 2022). Au Québec, en 2022, il est estimé qu'environ 2 600 nouveaux cas de lymphome non hodgkinien (LNH) ont été diagnostiqués et que 720 personnes sont décédées des suites de cette maladie (CCSCC 2022). Le LF représente le 2<sup>e</sup> type de LNH le plus fréquemment diagnostiqué et compte pour environ 22 % des cas (SSC 2023). C'est un cancer grave, hétérogène, indolent et incurable. Il apparaît habituellement chez les adultes de 50 ans ou plus (LLS 2023), l'âge médian au moment du diagnostic étant d'environ 65 ans (Singh 2023) et l'âge moyen, de 60 ans (LLS). Le taux de survie à 5 ans des patients atteints d'un LF est d'environ 90 % (LLS). La progression de la maladie dans les 24 mois suivant l'immunochimiothérapie de 1<sup>re</sup> intention, progression qui survient dans environ 20 % des cas, est toutefois associée à un taux de survie à 5 ans de 50 % (Singh).

En présence d'une maladie asymptomatique, un suivi clinique est généralement privilégié, tandis qu'en présence de symptômes ou de progression de la maladie, un traitement est amorcé. L'immunochimiothérapie constitue le traitement de 1<sup>re</sup> et 2<sup>e</sup> intentions du LF de stade avancé. Actuellement, le R-benda (rituximab en association avec bendamustine) ainsi que les protocoles R-CHOP (rituximab en association avec cyclophosphamide/doxorubicine/vincristine/prednisone) ou R-CVP (rituximab en association avec cyclophosphamide/vincristine/prednisone) sont des traitements administrés aux patients. Bien que la réponse obtenue initialement soit habituellement durable, une rechute à plus ou moins long terme est inévitable. Les personnes atteintes de LF reçoivent au cours de l'évolution de leur maladie plusieurs intentions de traitement avec des pauses plus ou moins longues entre les traitements. À chaque rechute, de plus en plus de patients sont réfractaires aux options thérapeutiques existantes et l'espérance de vie des patients diminue (Batlevi 2020). En effet, au-delà de

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

la 2<sup>e</sup> intention de traitement, la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG) diminuent considérablement à chaque intention de traitement subséquente (Batlevi).

Pour le traitement de 3<sup>e</sup> intention ou plus du LF, il n'y a pas de standard de soins établi. Les options utilisées en pratique dans ce contexte ne sont pas inscrites sur les listes des médicaments. Une allogreffe de cellules souches (AlloGCS) est généralement l'option privilégiée chez les patients admissibles, ce qui concerne une minorité de patients. Bien qu'elle ne soit pas indiquée au Canada pour traiter le LF, la lénalidomide en association avec le rituximab (R<sup>2</sup>) est également envisagée pour plusieurs patients atteints d'un LF en 3<sup>e</sup> intention ou plus. Elle peut être accessible par la mesure de nécessité médicale particulière (NMP) des établissements de santé. Les protocoles de recherche sont également envisagés. Les options inscrites sur la *Liste des médicaments – Établissements* incluent l'association OB (obinutuzumab en association avec bendamustine), l'idélalisib, l'ibritumomab ainsi qu'un retraitement par les chimiothérapies, associées ou non au rituximab, utilisées aux intentions antérieures, selon la réponse obtenue précédemment. En raison des expositions antérieures, de la toxicité de l'idélalisib et des difficultés d'approvisionnement concernant l'ibritumomab, ces options sont rarement utilisées en pratique.

Au cours de l'évolution de la maladie, le LF peut se transformer en LDGCB, histologie agressive. Il est à noter que l'axi-cel est inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement d'un LDGCB résultant d'un lymphome folliculaire, à certaines conditions.

### **Besoin de santé**

Aucun standard n'est établi pour le traitement de 3<sup>e</sup> intention ou plus du LF. Les options utilisées en pratique clinique dans ce contexte ne sont pas inscrites sur les listes des médicaments.

Il existe donc un besoin de nouveaux traitements efficaces pouvant prolonger la vie de ces patients ou, du moins, retarder l'évolution de leur maladie, et améliorer leur qualité de vie. Une option au profil de toxicité acceptable et au mode d'administration favorable est également recherchée.

### **Analyse des données**

Parmi les publications analysées, l'étude ZUMA-5 (Jacobson 2022, Neelapu 2022) est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. De plus, l'INESSS a apprécié une comparaison indirecte ajustée par appariement non publiée, soumise par le fabricant, dont certains résultats ont été publiés dans le résumé de Ghione (2022).

### **Étude ZUMA-5**

Il s'agit d'un essai de phase II multicentrique, à devis ouvert et sans comparateur qui a pour but d'évaluer l'activité antitumorale et l'innocuité de l'axi-cel chez des adultes atteints d'un LF de grade 1 à 3a ou d'un lymphome de la zone marginale R/R. Au total, 127 patients présentant le lymphome ciblé, soit un LF, ont été inclus, dont 124 ont reçu le médicament à l'étude (Neelapu 2022). Pour être admises, les personnes devaient avoir une maladie ayant progressé après au moins 2 traitements systémiques incluant l'association d'un agent alkylant avec un anticorps anti-CD20. Elles devaient également présenter un statut fonctionnel selon l'ECOG de 0 ou 1 et avoir au moins 1 lésion mesurable. Les personnes atteintes d'un LF de grade 3b ou d'un LF transformé, celles ayant été exposées à une thérapie anti-CD19 ainsi que celles présentant une atteinte du système nerveux central par le lymphome étaient exclues.

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

Les patients recevaient les traitements et procédures séquentiels suivants :

- Leucaphérèse;
- Thérapie de transition (optionnelle) pendant la fabrication de l'axi-cel, au choix des investigateurs;
- Chimiothérapie de lymphodéplétion administrée les 5<sup>e</sup>, 4<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> jours avant la perfusion des cellules CAR-T, et composée de :
  - Cyclophosphamide 500 mg/m<sup>2</sup>/jour par voie I.V. et
  - Fludarabine 30 mg/m<sup>2</sup>/jour par voie I.V.;
- Injection unique de cellules CAR-T sous forme de suspension pour perfusion I.V., à la dose cible de  $2 \times 10^6$  lymphocytes T viables exprimant le CAR-T par kg de poids corporel.

Un retraitement par l'axi-cel était permis selon certains critères.

Le paramètre d'évaluation principal est la réponse tumorale objective (RTO), évaluée par un comité indépendant selon la classification Lugano (Cheson 2014). Les paramètres d'évaluation secondaires incluent le taux de réponse complète (RC), la durée de la réponse, la SSP, le délai d'administration du 1<sup>er</sup> traitement subséquent ainsi que la SG. L'évaluation principale est prévue après qu'au moins 80 patients traités pour un LF ont été suivis sur un minimum de 12 mois à la suite de la 1<sup>re</sup> évaluation de la réponse à la semaine 4 après l'administration de l'axi-cel. Des évaluations sont également prévues après qu'au moins 80 patients traités pour un LF ont été suivis sur un minimum de 18 et 24 mois après l'administration de l'axi-cel. Une analyse additionnelle était prévue après que le suivi médian de tous les patients traités pour un LF a été d'au moins 36 mois. À noter qu'à cette dernière analyse, l'évaluation des paramètres d'efficacité est faite uniquement par les investigateurs. La RTO et la RC sont comparées à des valeurs seuils de 60 et 15 %, respectivement. Afin de contrôler l'inflation du risque d'erreur de type 1 (alpha), la RTO et la RC ont été testées selon une approche hiérarchisée. Le seuil de signification statistique pour l'analyse principale a été établi à 0,0237, selon la méthode de Lan et DeMets afin de considérer les différentes analyses successives prévues. Les principaux résultats, obtenus chez les patients atteints d'un LF, sont présentés dans le tableau suivant.

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

**Principaux résultats d'efficacité du sous-groupe de patients atteints de LF de l'étude ZUMA-5 (Jacobson 2022, Neelapu 2022)**

| Paramètre d'évaluation                                                                                  | Axicabtagène ciloleucel<br>(IC95 %) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| <b>ANALYSE PRINCIPALE (SUIVI MÉDIAN DE 18,5 MOIS)<sup>a</sup></b>                                       | <b>n = 84</b>                       |
| Réponse tumorale objective <sup>b,c</sup> (%)                                                           | 94<br>(87 à 98)                     |
| Réponse complète <sup>c,d</sup> (%)                                                                     | 80<br>(70 à 88)                     |
| Durée médiane de la réponse <sup>c,d</sup> (mois)                                                       | NA<br>(20,8 à NE)                   |
| Survie médiane sans progression <sup>c</sup> (mois)                                                     | Non atteinte<br>(23,5 à NE)         |
| Survie médiane globale (mois)                                                                           | NA<br>(NE)                          |
| <b>MISE À JOUR APRÈS UN SUIVI MÉDIAN D'AU MOINS 36 MOIS<br/>(SUIVI MÉDIAN DE 41,7 MOIS)<sup>e</sup></b> | <b>n = 127</b>                      |
| Réponse tumorale objective <sup>b,f</sup> (%)                                                           | 94<br>■                             |
| Réponse complète <sup>d,f</sup> (%)                                                                     | 79<br>■                             |
| Durée médiane de la réponse <sup>d,f</sup> (mois)                                                       | 38,6<br>■                           |
| Survie médiane sans progression <sup>f</sup> (mois)                                                     | 40,2<br>■                           |
| Survie médiane globale (mois)                                                                           | NA<br>■                             |

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; NA : Non atteinte; NE : Non estimable.

- a Résultats obtenus à l'analyse principale à la date butoir du 12 mars 2020 sur la population évaluable d'efficacité traitée par l'axi-cel après un suivi minimum de 12 mois à la suite de la 1<sup>re</sup> évaluation de la réponse à la semaine 4 après l'administration de l'axi-cel.
- b Pourcentage de patients ayant une réponse tumorale complète ou partielle, selon la classification de Lugano (Cheson 2014).
- c Évaluation selon le comité indépendant.
- d Évaluation de la réponse selon la classification de Lugano (Cheson).
- e Résultats obtenus lorsque le suivi médian de tous les patients traités est d'au moins 36 mois, à la date butoir du 31 mars 2022, dans la population en intention de traiter (ITT).
- f Évaluation par les investigateurs.

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

- Cette étude est de faible qualité méthodologique (phase II, sans comparateur). L'évaluation porte sur un sous-groupe de patients (LF).
- L'essai n'est pas réalisé à l'insu des sujets ni des investigateurs, ce qui pourrait influencer les paramètres subjectifs comme l'innocuité. Le paramètre d'évaluation principal, soit le taux de RTO, a été évalué par un comité indépendant selon des critères reconnus, ce qui atténue le risque de biais. Cependant, les évaluations faites à la date butoir du 31 mars 2022 le sont uniquement par les investigateurs, ce qui accroît le risque de biais de détection pour cette analyse.
- Les risques de biais de sélection et d'attrition sont considérés comme faibles.

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

- L'absence de comparateur constitue une limite importante, car elle empêche de bien évaluer l'ampleur de l'effet, d'autant plus qu'une étude comparative de phase III est réalisable. En effet, une étude en cours compare l'axi-cel aux régimes R<sup>2</sup>, R-benda et R-CHOP au choix des investigateurs pour le traitement du LF R/R chez les personnes ayant reçu 2 traitements systémiques ou plus, ou après 1 traitement systémique ou plus chez celles dont la maladie progresse dans les 24 mois suivant l'immunochimiothérapie de 1<sup>re</sup> intention ([ZUMA-22, NCT05371093](#)).
- Le choix de la RTO est jugé acceptable comme paramètre d'évaluation principal pour estimer l'activité antitumorale d'un traitement dans les études de phase I ou II, qui sont de nature exploratoire et dont le but est de générer des hypothèses.
- Les analyses d'efficacité ont été réalisées sur la population ayant reçu l'axi-cel, de même que chez les patients pour qui la thérapie était initialement envisagée, soit la population en ITT, ce qui est adéquat. En effet, en contexte de vie réelle, il est attendu qu'une certaine proportion de patients admissible à la thérapie cellulaire et ayant commencé le processus pour la fabrication des cellules CAR-T ne pourront la recevoir; les résultats dans la population en ITT sont donc également considérés comme étant d'intérêt.
- L'argumentaire soutenant le choix des valeurs seuils de 60 % pour la RTO et de 15 % pour le taux de réponse complète est peu détaillé, ce qui empêche d'en évaluer la validité. Par ailleurs, considérant les résultats de différentes études pour le traitement du LF R/R (Dreyling 2017, Gopal 2014, Leonard 2019, Morschhauser 2020), l'INESSS juge ces seuils faciles à atteindre et peu utiles pour juger de la signification clinique.

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

- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées, à l'exception d'un manque de précisions quant à la nature des traitements reçus, dont le dernier. Les 124 patients traités par l'axi-cel sont d'un âge médian de 60 ans, 31 % ont 65 ans ou plus, 59 % sont des hommes, 93 % sont caucasiens et ils présentent majoritairement un statut de performance selon l'ECOG de 0 (63 %). Il s'agit d'une population jugée à haut risque de complications de la maladie. En effet, 55 % présentent une rechute de la maladie dans les 24 mois suivant le 1<sup>er</sup> traitement par l'association d'un agent alkylant avec un anticorps anti-CD20, 68 % sont réfractaires au dernier traitement reçu (maladie réfractaire définie par une progression de la maladie dans les 6 mois suivant la fin du traitement précédent) et 63 % ont reçu 3 intentions de traitement antérieur ou plus.
- De l'avis des cliniciens consultés, la population étudiée est somme toute représentative de celle traitée au Québec à ce stade de la maladie, malgré certaines différences. En effet, la population à l'étude, d'un âge médian de 60 ans, est plus jeune que celle à traiter, et la proportion de patients qui présentent une rechute de la maladie dans les 24 mois suivant le 1<sup>er</sup> traitement par l'association d'un agent alkylant avec un anticorps anti-CD20 de 55 % dans ZUMA-5 est plus élevée que celle attendue.
- Faute de comparateur, il est difficile de déterminer l'efficacité relative de l'axi-cel par rapport aux autres traitements offerts au Québec.

### *Efficacité*

Au moment de l'analyse principale, après un suivi médian de 18,5 mois, les résultats issus de la population évaluable d'efficacité (n = 84) montrent une RTO de 94 %, avec un taux de RC de 80 %, ce qui s'avère supérieur aux seuils prédéterminés, de 60 et 15 %, respectivement. Des résultats similaires sur les taux de RTO et de RC sont observés après un suivi médian de 41,7 mois sur la population en ITT (n = 127). Les

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

résultats de cette dernière mise à jour montrent une durée médiane de la réponse de 38,6 mois et une SSP médiane de 40,2 mois. Ces résultats suggérant que l'axi-cel retarde de façon importante la progression de la maladie, particulièrement dans une population jugée à haut risque de complications de la maladie, sont d'intérêt clinique. Toutefois, en l'absence de comparateur, l'ampleur de l'effet de l'axi-cel ne peut être évaluée avec précision. Lors des analyses, la SG médiane n'a pas été atteinte. La SG à 36 mois, estimée à l'aide des courbes de Kaplan-Meier, est de ■ % (intervalle de confiance à 95 % [IC95 %] : ■ %).

Par ailleurs, le délai médian entre la leucaphérèse et la livraison de l'axi-cel à l'établissement désigné est de 17 jours et celui entre la leucaphérèse et l'infusion de l'axi-cel est de 27 jours. Certains patients ont été retraités par l'axi-cel (n = 11 [9 %] à la date butoir du 14 septembre 2020 et n = 13 [10 %] à la date butoir du 31 mars 2022). Aucun constat sur l'efficacité et l'innocuité du retraitement par l'axi-cel ne peut être retenu, notamment en raison du faible échantillonnage.

### *Innocuité*

En ce qui a trait à l'innocuité, au moment de l'analyse principale, les effets indésirables les plus fréquents liés à l'axi-cel étaient la pyrexie (83 %), les neutropénies (64 %), l'hypotension (48 %), les céphalées (44 %), ainsi que la fatigue (41 %). Les effets indésirables de grade 3 ou plus les plus fréquents étaient les neutropénies (60 %). Le syndrome de relargage des cytokines (SRC) et les toxicités neurologiques représentent des effets indésirables d'intérêt particulier dans le cas des thérapies par CAR-T. Les patients ayant présenté un SRC ou une toxicité neurologique pouvaient recevoir des corticostéroïdes, du tocilizumab ou d'autres traitements de soutien, afin de prévenir leur progression vers des toxicités de grades supérieurs. Les SRC et les toxicités neurologiques de grade 3 ou plus sont survenus chez respectivement 6 et 15 % des patients ayant reçu l'axi-cel, dont 1 épisode de SRC ayant mené au décès du patient. Les données obtenues après un suivi médian de 41,7 mois n'ont pas indiqué de nouveau signal relatif à l'innocuité.

La nature des effets indésirables observés s'apparente à ceux généralement rapportés concernant les autres thérapies CART.

### *Qualité de vie*

La qualité de vie n'a pas été évaluée dans ZUMA-5.

### Comparaison indirecte

Pour le traitement de 3<sup>e</sup> intention ou plus d'un LF R/R, bien que certaines options puissent être envisagées, comme l'association R<sup>2</sup> et l'AlloGCS, il n'y a pas de traitement standard établi. Dans ce contexte, le fabricant a soumis une comparaison indirecte ajustée par appariement non publiée afin d'estimer l'efficacité de l'axi-cel par rapport à celle d'un panier de traitements issu d'une cohorte externe qu'il a créé (SCHOLAR-5). À noter que certaines informations ont été publiées dans le résumé de Ghione (2022).

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

- Les données cliniques concernant l'axi-cel ont été obtenues chez les patients atteints d'un LF en 3<sup>e</sup> intention ou plus dans le cadre de l'étude ZUMA-5. L'extraction des données de cet essai provient

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

de la mise à jour la plus récente correspondant à l'évaluation faite par les investigateurs à la date butoir du 31 mars 2022 sur la population en ITT.

- Les données cliniques sur les comparateurs sont majoritairement des données en contexte de vie réelle, issues principalement de la base de données sur la santé de l'*International Quality and Value Institute Advisor (IQVIA)* (n = 106) et de celle du Vanderbilt University Medical Center's (Vanderbilt) (n = 12). Les données cliniques proviennent également de l'étude DELTA ([NCT01282424](#)) (n = 25), étude de phase II sans comparateur dont le but est d'évaluer l'activité antitumorale et l'innocuité de l'idélalisib chez les personnes atteintes d'un lymphome non hodgkinien, indolent et réfractaire à l'association d'un agent alkylant avec le rituximab. Les bases de données IQVIA et Vanderbilt contiennent des renseignements diversifiés sur les plans démographique et géographique et renferment les données longitudinales des dossiers de santé électroniques. Pour être admis dans la cohorte externe SCHOLAR-5, les patients devaient notamment être âgés de 18 ans ou plus, présenter un diagnostic confirmé de LF R/R de grade 1, 2 ou 3a après l'échec de 2 traitements systémiques ou plus, dont le dernier traitement devait avoir été commencé le 23 juillet 2014 ou ultérieurement avec un suivi minimum de 12 mois. Les personnes atteintes d'un LF de grade 3b ou d'un LF transformé, ainsi que celles ayant été traitées par thérapie anti-CD19 ou par thérapie CAR-T étaient exclues. À noter que les auteurs disposaient des données individuelles de tous les patients de la cohorte SCHOLAR-5. Pour les patients issus des données en contexte de vie réelle, le traitement considéré était sélectionné de façon aléatoire parmi toutes les intentions de traitement admissibles selon les critères d'inclusion. Pour les patients issus de l'étude DELTA, le traitement suivant l'idélalisib était celui considéré.
- Les 143 patients de la cohorte SCHOLAR-5 ont été appariés aux 127 sujets atteints d'un LF de l'étude ZUMA-5, à l'aide d'un score de propension.
- Les covariables utilisées dans le processus d'appariement afin d'équilibrer les caractéristiques démographiques et cliniques initiales des patients étaient la progression de la maladie dans les 24 mois suivant l'immunochimiothérapie de 1<sup>re</sup> intention, le nombre d'intentions de traitement antérieures, la proportion de maladie réfractaire au dernier traitement reçu, l'exposition à une greffe de cellules souches, la taille de la masse ganglionnaire la plus importante, la réponse à l'intention de traitement antérieure, le temps écoulé depuis la dernière thérapie et l'âge. Elles ont été jugées pertinentes, car elles pourraient constituer des modificateurs d'effet ou des facteurs confondants. Il aurait été toutefois intéressant de faire aussi l'ajustement entre les groupes en ce qui concerne le stade de la maladie et les scores Groupe d'étude des lymphomes folliculaires (GELF) et *Follicular Lymphoma International Prognostic Index* (FLIPI), puisqu'il s'agit de facteurs influençant le pronostic. Ces ajustements n'ont pas été possibles, en raison d'une proportion importante de données manquantes quant à ces facteurs pour les sujets de la cohorte SCHOLAR-5.
- Après l'appariement, la taille d'échantillon de l'étude ZUMA-5 est demeurée intacte, puisque les données individuelles des patients de la cohorte SCHOLAR-5 étaient accessibles, et la taille d'échantillon de la cohorte SCHOLAR-5 a diminué de 10 %, ce qui est jugé acceptable.
- Il aurait été souhaitable d'avoir l'information sur les traitements reçus à l'intention considérée pour l'analyse après l'appariement de SCHOLAR-5 en 3<sup>e</sup> intention ou plus, l'information étant accessible uniquement avant l'appariement.
- Selon les cliniciens consultés, les traitements évalués à l'intention considérée dans la cohorte SCHOLAR-5 ne correspondent pas à ceux envisagés au Québec. En effet, une proportion plus élevée de personnes a reçu l'association R-benda, un inhibiteur de la phosphatidylinositol 3-kinase ou l'association R-CHOP, et beaucoup moins de patients ont reçu l'association R<sup>2</sup> ou l'allogreffe. Par

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

ailleurs, plusieurs traitements inclus ne sont pas utilisés au Québec. Néanmoins, la SSP médiane d'environ 13 mois obtenue avec le panier de traitements dans la cohorte SCHOLAR-5 correspond aux attentes des cliniciens en ce qui concerne les traitements actuellement envisagés au Québec à cette intention de traitement, et est similaire à celle observée à cette intention dans l'étude rétrospective de Batlevi (2020).

- Cette comparaison indirecte est non ancrée, c'est-à-dire qu'il y a absence de comparateur commun. Ce devis engendre de nombreux biais. En effet, une comparaison non ancrée repose sur l'hypothèse selon laquelle tous les facteurs pronostiques et les modificateurs d'effet sont pris en compte, ce qui n'est pas nécessairement le cas de celle-ci. L'échec d'une telle supposition introduit des biais dans les estimations.
- Les paramètres d'évaluation principaux sont notamment le taux de RTO, la SG et la SSP. Il existe des différences entre les groupes en ce qui a trait à la collecte des données pour les paramètres de RTO et de SSP. Bien que la majorité des évaluations aient été faites selon les critères de Lugano dans SCHOLAR-5 et l'étude ZUMA-5, certaines évaluations ont été faites par tomodensitométrie en utilisant des critères plus anciens. Par ailleurs, les patients de la sous-cohorte DELTA de SCHOLAR-5 ont été exclus de l'évaluation de la SSP, puisque la date de progression de la maladie n'a pas été rapportée. De plus, la fréquence d'évaluation de la SSP était plus faible dans SCHOLAR-5 que dans ZUMA-5, ce qui pourrait surestimer la SSP dans la cohorte SCHOLAR-5.
- Il n'y a pas eu d'évaluation de l'innocuité ni de la qualité de vie.

Les taux de RTO et de RC issus de cette comparaison indirecte sont respectivement de 94 et 79 % pour le groupe ZUMA-5, et de 54 et 35 % pour le groupe SCHOLAR-5. La SSP médiane est de 40,2 mois pour le groupe ZUMA-5, contre 13,0 mois pour le groupe SCHOLAR-5. La SG médiane n'a pas été atteinte dans l'une ou l'autre des cohortes.

Bien que la comparaison indirecte présente de nombreuses limites, il en ressort que l'axi-cel pourrait procurer des bénéfices sur le taux de RTO et sur la SSP par rapport à ce qui est attendu dans le cas des traitements de 3<sup>e</sup> intention ou plus. En raison de l'incertitude élevée de cette analyse, l'ampleur de ces bénéfices ne peut être quantifiée et aucun constat sur la SG ne peut être retenu. Pour ce qui est de l'innocuité et de la qualité de vie, aucune conclusion ne peut être tirée sur ces paramètres, car ceux-ci n'ont pas été évalués.

### **Perspective du patient**

Au cours de l'évaluation de l'axi-cel, l'INESSS a reçu une communication de l'association Lymphome Canada. Cette dernière fait état des résultats d'un sondage sur la perspective des patients au sujet de leur cancer et de leur expérience de traitement. Au total, 143 personnes ont répondu au sondage entre avril 2022 et avril 2023.

La majorité des 143 répondants étaient domiciliés au Canada (86 %), âgés de 55 à 64 ans (71 %) et de sexe féminin (64 %). Cependant, seule une minorité (34 %) des répondants était atteinte d'un LF. Parmi les répondants atteints de LF, 49 % avaient eu une période d'attente sous surveillance avant de commencer leur traitement et 43 % n'avaient reçu qu'un seul traitement. La chimiothérapie, l'immunochimiothérapie, le rituximab avec ou sans bendamustine, ou la radiothérapie sont les traitements de 1<sup>re</sup> ou 2<sup>e</sup> intention reçus par la plupart des répondants atteints d'un LF.

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

Si la majorité des répondants atteints d'un LF (57 %) ont indiqué qu'ils étaient satisfaits ou très satisfaits des options de traitement accessibles en 1<sup>re</sup> intention, cette proportion diminue à 22 % en ce qui concerne les options offertes aux intentions subséquentes.

Trois patients ont rapporté avoir été traités par axi-cel dans le sondage, dont 2 pour le traitement du LF. L'axi-cel a été reçu par ces 2 patients dans le contexte d'un protocole de recherche (en 2<sup>e</sup> intention et en 5<sup>e</sup> intention de traitement). Les 2 patients ont rapporté les effets indésirables suivants : SRC, neutropénie, neutropénie fébrile, thrombocytopénie, constipation et œdème. Ces 2 patients estiment que des facteurs tels que la surveillance des effets secondaires après la perfusion, l'incapacité à effectuer des activités quotidiennes et l'éloignement de la famille et des amis ont affecté de manière importante (4 sur 5) ou très importante (5 sur 5) leur santé physique et mentale. Une personne a dû s'absenter de son domicile durant 1 à 3 mois, et l'autre, pendant plus de 3 mois pour recevoir le traitement. Les patients rapportent également des difficultés financières liées à leur absence du travail ainsi qu'aux frais de déplacement et d'hébergement pour l'accès à un centre désigné. Malgré tout, dans l'ensemble, les 2 patients qui ont reçu l'axi-cel pour le traitement d'un LF ont jugé leur expérience bonne ou très bonne.

Les attentes principales rapportées par les répondants atteints d'un LF, en ce qui concerne les traitements, étaient la prolongation de la vie, l'atteinte de la rémission de la maladie, l'amélioration de la qualité de vie et des activités quotidiennes, le contrôle des symptômes de la maladie ainsi que la normalisation de la formule sanguine. La lettre fait aussi état du fait que certains patients atteints d'un lymphome aimeraient avoir davantage accès à des thérapies CAR-T et, idéalement, à des intentions de traitement plus précoces. Il est également rapporté que les patients souhaitent que la thérapie par CAR-T soit administrée près de leur domicile.

### **Perspective du clinicien**

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

Les cliniciens consultés mentionnent que le LF R/R est une maladie hétérogène qui nécessite l'individualisation des traitements, notamment selon les caractéristiques du patient et la réponse aux traitements antérieurs. Ils confirment qu'il n'y a pas de traitement standard en 3<sup>e</sup> intention ou plus.

Les options envisagées privilégiées varient selon les établissements, les régions et, même, les cliniciens, et certaines d'entre elles ne sont parfois pas indiquées au Canada pour le traitement du LF, ou ne sont pas inscrites sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour cette indication, leur utilisation en LF reposant sur des données présentant une incertitude variable. Selon certains cliniciens, l'allogreffe serait l'option à privilégier chez les patients admissibles, notamment les patients jeunes sans comorbidité importante. Ils estiment qu'il s'agit de la seule option qui pourrait offrir un potentiel de guérison, considérant les résultats d'une étude montrant que la SSP médiane n'est toujours pas atteinte à la suite d'une AlloGSC après un suivi de 9 ans (Khouri 2021). Notons toutefois qu'une minorité de patients est admissible à l'AlloGSC, notamment en raison de leur âge, particulièrement à l'intention concernée. De plus, ils doivent également répondre à la chimiothérapie de sauvetage, en accepter la toxicité et les risques, qui sont importants. En outre, il faut également avoir un donneur compatible, ce qui limite grandement le bassin de patients qui peuvent la recevoir. Par ailleurs, bien qu'elle ne soit pas indiquée au Canada pour le traitement du LF, l'association R<sup>2</sup> est également envisagée pour plusieurs patients, de

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

même que les protocoles de recherche, selon les cliniciens consultés. Ils rapportent que l'accès à l'association R<sup>2</sup> a été grandement facilité depuis la commercialisation de versions génériques de la lénalidomide, à moindre coût. Malgré tout, vu qu'elle n peut s'obtenir que par la mesure de NMP des établissements et sur demande individuelle, son accès universel et équitable n'est pas garanti.

Les résultats d'efficacité de l'étude ZUMA-5, notamment ceux sur le taux de RTO et la SSP, particulièrement une SSP médiane d'environ 40 mois, sont jugés cliniquement importants par les cliniciens. Ils rapportent que des résultats similaires ont été observés dans une étude rétrospective en contexte réel de soins (Jacobson 2023) qui évalue l'efficacité et l'innocuité de l'axi-cel chez les patients atteints d'un LF R/R, ce qui les rassure quant aux bénéfices attendus de l'axi-cel. Par ailleurs, bien qu'aucun constat sur la SG ne puisse être retenu de la comparaison indirecte en raison de ses limites, ils estiment qu'il serait très difficile de démontrer un gain de SG pour le traitement d'un LF en 3<sup>e</sup> intention ou plus. À leur connaissance, il n'y a pas de publication qui démontre une corrélation entre un gain de SSP et un gain de SG pour le LF, ce qui est en adéquation avec le fait qu'il n'y a tout simplement pas d'étude qui montre de gain de SG en LF, du moins pas à cette intention. Les cliniciens mentionnent également que les données actuellement consultables ne semblent pas suggérer un potentiel curatif de l'axi-cel, ce qui est tout de même jugé décevant pour une thérapie CAR-T. Ainsi, ils estiment qu'il est fort probable que les patients traités par l'axi-cel devront recevoir d'autres traitements subséquemment.

En ce qui a trait à l'innocuité, les cliniciens estiment que la toxicité de l'axi-cel est importante. Néanmoins, le profil d'innocuité de l'axi-cel observé dans l'étude ZUMA-5 leur semble plus favorable que dans l'étude ZUMA-1 pour le traitement du lymphome à grande cellule B en 3<sup>e</sup> intention ou plus, dans laquelle des SRC et des événements neurotoxiques de grade 3 ou plus sont survenus respectivement chez 13 et 28 % des patients (Neelapu 2023). Cette observation est en adéquation avec le développement d'une expertise dans la détection et la gestion rapide des effets indésirables de manière à en réduire la fréquence et la gravité. Par ailleurs, ils rapportent que les résultats à long terme de l'étude ZUMA-1 réduisent l'incertitude sur l'innocuité à long terme de l'axi-cel. En outre, ils mentionnent que les toxicités observées avec l'axi-cel dans l'étude ZUMA-5 sont celles attendues des thérapies CAR-T et ressemblent à ce qui est observé en pratique clinique pour d'autres indications. Ainsi, globalement, bien qu'il soit important, le profil de toxicité est jugé acceptable à ce stade de la maladie.

Étant donné que les traitements CAR-T sont actuellement exclusivement administrés dans des centres désignés, au personnel formé, les cliniciens se disent rassurés quant à la sélection des patients qui recevront le traitement et à la gestion des effets indésirables.

Somme toute, les cliniciens estiment que l'axi-cel représenterait une option de traitement supplémentaire intéressante pour certains patients atteints de LF R/R. Cependant, en raison de son profil de toxicité, des restrictions pour son admissibilité, de nombreuses autres options qui pourraient être commercialisées prochainement ainsi que des options actuellement envisagées, qui, bien qu'elles ne soient pas inscrites sur les listes des médicaments demeurent intéressantes, la place potentielle de l'axi-cel dans le traitement du LF en R/R est incertaine et l'estimation de la proportion de patients qui recevront l'axi-cel dans ce contexte est faible, selon les cliniciens consultés.

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

## Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, ainsi que des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur la valeur thérapeutique :

### Contexte de la maladie et besoin de santé

- Le LF est un cancer grave, hétérogène, indolent et incurable.
- Les personnes atteintes de LF reçoivent au cours de l'évolution de leur maladie plusieurs intentions de traitement avec des pauses plus ou moins longues entre les traitements. À chaque rechute, de plus en plus de patients sont réfractaires aux options thérapeutiques existantes et l'espérance de vie des patients diminue.
- Il n'y a pas de traitement standard pour le traitement de 3<sup>e</sup> intention ou plus d'un LF. Bien que certaines options puissent être envisagées, il n'y a pas de traitement inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements* parmi ceux privilégiés. L'accès équitable à ces traitements pour tous les patients est incertain.
- Il existe un besoin de thérapies efficaces pouvant prolonger la vie de ces patients ou, du moins, retarder l'évolution de leur maladie, et améliorer leur qualité de vie.

### Données cliniques

- Les résultats d'efficacité et d'innocuité reposent principalement sur une étude de phase II de faible qualité méthodologique.
- Les résultats de l'étude ZUMA-5 montrent que l'axi-cel permet à une forte proportion de patients d'atteindre une RTO et une RC. L'absence d'insu et de comparateur engendre toutefois de l'incertitude quant à l'ampleur de l'effet procuré par l'axi-cel. Néanmoins, la SSP médiane observée semble plus longue que celle attendue à cette intention dans cette population.
- Bien qu'incertains, les résultats d'une comparaison indirecte suggèrent que l'axi-cel améliore le taux de RTO et prolonge la SSP par rapport à un panier de traitements, mais l'ampleur de ces bénéfices ne peut être quantifiée. Aucun constat sur la SG ne peut être retenu de la comparaison indirecte, en raison de ses limites.
- Il existe une incertitude quant au maintien de l'efficacité de l'axi-cel à long terme.
- Les données pour le retraitement par l'axi-cel concernent peu de patients (n = 13) et sont jugées insuffisantes pour statuer sur son efficacité.
- Les données actuellement consultables ne semblent pas suggérer un potentiel curatif de l'axi-cel.
- La toxicité de l'axi-cel peut être importante et mortelle; l'incidence rapportée de SRC, de toxicités neurologiques, de cytopénies et d'infections est élevée, mais similaire à celles concernant les autres thérapies CAR-T.
- L'effet de l'axi-cel sur la qualité de vie n'a pas été évalué.
- Considérant que d'autres options intéressantes puissent être envisagées et l'absence de donnée comparative robuste par rapport à ces dernières, la place de l'axi-cel dans l'arsenal thérapeutique est incertaine.

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

### **Délibération sur la valeur thérapeutique**

Les membres du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès ayant exercé leur droit de vote reconnaissent majoritairement le caractère prometteur de l'axicabtagène ciloleucel (axi-cel) pour le traitement du lymphome folliculaire (LF) récidivant ou réfractaire (R/R.)

#### **Motifs de la position majoritaire**

- Bien que les données examinées proviennent principalement d'une étude de faible qualité méthodologique, les membres reconnaissent que l'axi-cel semble procurer un bénéfice clinique en permettant à une proportion élevée de patients d'obtenir une réponse complète et en retardant la progression de la maladie par rapport à ce qui est attendu à ce stade de la maladie, à l'exception de l'allogreffe, qui pourrait être curative, selon certains cliniciens. Les membres soulignent toutefois l'incertitude entourant l'effet de l'axi-cel sur la survie globale et le fait qu'aucune donnée ne laisse présager un potentiel curatif de l'axi-cel. Par ailleurs, ils sont d'avis que l'incertitude sur l'efficacité à long terme semble similaire à celle observée lors de l'évaluation d'autres immunothérapies par cellules T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T) pour diverses indications. Ces éléments les conduisent à reconnaître le caractère prometteur de l'axi-cel.
- Bien qu'incertains, les résultats d'une comparaison indirecte suggèrent que l'axi-cel procure des bénéfices cliniques par rapport à un panier de traitements, notamment quant au taux de réponse complète et à la survie sans progression, ce qui rassure les membres quant à son potentiel. Toutefois, son ampleur ne peut être estimée avec précision.
- Les membres sont d'avis que les effets indésirables graves peuvent avoir des conséquences importantes sur certains patients, principalement à la survenue du syndrome de relargage des cytokines et d'événements de neurotoxicités. Toutefois, compte tenu du fait que la majorité des effets indésirables connus surviennent à court terme et vu l'expérience acquise par les cliniciens sur le terrain dans la gestion de ces événements, ils considèrent que le profil d'innocuité de la thérapie est acceptable. À cet égard, ils soulignent les propos des cliniciens qui considèrent que les effets indésirables observés dans l'étude ZUMA-5 correspondent à ceux attendus de ce type de thérapie.
- Les membres sont sensibles à l'ampleur du besoin de santé chez les adultes atteints d'un LF R/R, considérant qu'il n'y a pas de traitement standard à l'intention visée, que les traitements envisagés peuvent être difficiles d'accès et que le pronostic de la maladie est hétérogène.
- Bien que la place de l'axi-cel dans l'arsenal thérapeutique ne soit pas clairement établie, il représenterait une option thérapeutique supplémentaire pour le traitement du LF R/R. L'utilisation de l'axi-cel découlera d'une discussion entre le médecin traitant et le patient, à la lumière des avantages, des risques et des incertitudes.

#### **Motifs de la position minoritaire**

- L'ensemble des résultats d'efficacité et d'innocuité repose sur une seule étude de phase II sans comparateur, ce qui limite grandement l'appréciation des résultats.
- De l'avis des membres ayant exprimé cette position, étant donné que la thérapie CAR-T n'est plus un nouveau concept thérapeutique, une démonstration plus convaincante de son efficacité est attendue, surtout considérant que le positionnement de l'axi-cel dans l'arsenal thérapeutique du lymphome folliculaire n'est pas clairement établi. Ils déplorent notamment l'absence de données de qualité de vie et de données comparatives directes par rapport aux

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

traitements actuellement offerts. Par ailleurs, ces membres jugent décevant le fait que les données consultables concernant l'axi-cel ne permettent pas d'entrevoir une portée curative du traitement.

- Selon ces membres, les toxicités associées à l'utilisation de l'axi-cel sont importantes et ne doivent pas être sous-estimées, surtout considérant les nombreuses incertitudes liées à son efficacité.
- En l'absence d'étude comparant directement l'axi-cel aux traitements actuellement offerts, les membres ayant exprimé cette position sont d'avis que les données évaluées sont insuffisantes et que le niveau d'incertitude est trop important pour reconnaître que ce médicament puisse procurer des bénéfices cliniques, et ce, en dépit du besoin de santé auquel ils se disent sensibles.

## JUSTESSE DU PRIX

Les coûts d'acquisition de Yescarta<sup>MC</sup> et de ses principaux comparateurs se trouvent dans le tableau suivant.

### Coût d'acquisition du Yescarta<sup>MC</sup> et de ses principaux comparateurs

| Médicament                                                                                                                     | Posologie considérée <sup>a</sup>                                                    | Prix unitaire <sup>b</sup>  | Coût d'acquisition par traitement <sup>b,c</sup>                                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Axicabtagène ciloleucel<br>Susp. Perf. I.V.<br>Yescarta <sup>MC</sup><br>+<br>Chimiothérapie de lymphodéplétion <sup>d,e</sup> | 1 x 10 <sup>6</sup> cellules CART-T/kg<br>Max. : 1 x 10 <sup>8</sup> cellules CART-T | 485 021 \$/sac de perfusion | Axi-cel <sup>f</sup><br>485 021 \$<br><br>Chimiothérapie de lymphodéplétion<br>1 203 \$<br><br><u>Total</u><br>488 714 \$ |
| <b>COMPARATEURS</b>                                                                                                            |                                                                                      |                             |                                                                                                                           |
| Régimes d'immunochimiothérapies<br>(R-CHOP, R-CVP, B-O)                                                                        |                                                                                      |                             | 20 136 à 114 528 \$                                                                                                       |
| Chimiothérapies (CVP, GDP)                                                                                                     |                                                                                      |                             | 464 \$ à 1 701 \$                                                                                                         |

B-O : Bendamustine/Obinutuzumab; CVP: Cyclophosphamide/Vincristine/Prednisone; GDP : Gemcitabine/Dexaméthasone/ Cisplatine; R-CHOP : Rituximab/Cyclophosphamide/Doxorubicine/Vincristine/Prednisone; R-CVP : Rituximab/ Cyclophosphamide/Vincristine/Prednisone; Susp. Perf. I.V. : Suspension pour perfusion intraveineuse.

a Selon la posologie recommandée dans les monographies de produit ou selon l'usage clinique courant.

b Ces prix proviennent des prix de vente soumis par le fabricant ou de ceux des contrats du Centre d'acquisitions gouvernementales (CAG) pour les établissements de santé (septembre 2023).

c Ce calcul tient compte d'une utilisation parfaite des médicaments. Ce coût est calculé pour une personne de 76 kg de poids ou 1,85 m<sup>2</sup> de surface corporelle et inclut les pertes de médicament, le cas échéant.

d La chimiothérapie de déplétion lymphocytaire est constituée de fludarabine et de cyclophosphamide.

e Un traitement de pont constitué notamment de GDP, de corticostéroïdes et de radiothérapie peut également être administré. Son coût est estimé à environ 2 490 \$.

f Une seule administration est requise pour le traitement par l'axi-cel.

À titre informatif, l'association lénalidomide et rituximab (R<sup>2</sup>) est également utilisée en pratique clinique, bien que la lénalidomide n'ait pas d'indication officielle octroyée par Santé Canada pour le traitement du

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

LF. Son coût d'acquisition est de 25 631 \$ pour une période maximale de 12 cycles. L'association R-benda est également utilisée; toutefois, la bendamustine n'est pas inscrite sur les listes pour cette indication. Son coût d'acquisition est de 44 567 \$ pour la période entière du traitement, y compris les phases d'induction et de maintien. Le R<sup>2</sup> et la bendamustine sont remboursés selon l'approbation du comité pour nécessité médicale particulière dans certains établissements de santé.

#### RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

L'évaluation de l'efficacité de l'axi-cel par l'INESSS repose sur l'examen d'une étude pharmacoéconomique soumise par le fabricant. Les principales caractéristiques de l'analyse de l'INESSS, les modifications effectuées, les limites relevées ainsi que les résultats obtenus se retrouvent ci-dessous.

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

|                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Type d'analyse</b>                            | Coût-utilité selon une approche probabiliste                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Population ciblée</b>                         | Patients adultes atteints d'un lymphome folliculaire (LF) récidivant ou réfractaire de grade 1, 2 ou 3a après 2 traitements systémiques ou plus                                                                                                                        |
| <b>Traitements comparés</b>                      | Axicabtagène ciloleucel comparativement aux chimiothérapies et aux immunochimiothérapies                                                                                                                                                                               |
| <b>Perspective de l'analyse retenue</b>          | Ministère de la Santé et des Services sociaux                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Horizon temporel</b>                          | À vie (42 ans)                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Modèle et modélisation</b>                    | <p>Représentation du modèle de survie partitionnée utilisé</p> <pre> graph TD     A((Survie sans progression)) --&gt; A     A --&gt; B((Progression de la maladie<br/>Sous traitement → Sans traitement))     B --&gt; B     A --&gt; C((Décès))     B --&gt; C </pre> |
| <b>Principales sources des données cliniques</b> | ZUMA-5 (efficacité et innocuité de l'axi-cel) et SCHOLAR-5 (efficacité du bras comparateur)                                                                                                                                                                            |
| <b>Coûts considérés</b>                          | D'acquisition, de préparation, d'administration, de suivi clinique, de gestion des effets indésirables, d'hospitalisation, des traitements subséquents et de fin de vie.                                                                                               |

Un bénéfice sur la SG en faveur de l'axi-cel, par rapport aux chimiothérapies et aux immunochimiothérapies, est présumé dans l'analyse du fabricant. Or, bien qu'un tel gain ait été observé sur la base de la comparaison indirecte soumise, celui-ci n'est pas statistiquement significatif. Afin de traduire l'incertitude portant sur ce paramètre, 2 scénarios ont été réalisés par l'INESSS :

- Scénario inférieur : Pour ce scénario, un gain sur la SG en faveur de l'axi-cel est retenu sur la base des données observées dans l'essai ZUMA-5. Au-delà de la durée de suivi de l'essai, le risque de décès dans le groupe axi-cel est supposé identique à celui observé dans l'étude SCHOLAR-5 pour le panier de traitements comparateurs.
- Scénario supérieur : Pour ce scénario, étant donné l'incertitude entourant le gain sur la SG en faveur de l'axi-cel, celui-ci est retiré de l'analyse.

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

### **Principales modifications effectuées par l'INESSS**

- Potentiel curatif associé à l'axi-cel : La durée du suivi de l'étude ZUMA-5 ne permet pas de conclure quant au potentiel curatif de l'axi-cel. En l'absence de démonstration d'un tel effet, ce gain a été retiré.
- SSP : Une distribution paramétrique jugée plus plausible et présentant une bonne correspondance aux données cliniques observées a été retenue par l'INESSS pour l'extrapolation de la SSP de l'axi-cel.

### **Principales limites relevées par l'INESSS**

- Regroupement des chimiothérapies et des immunochimiothérapies dans un panier de comparateurs : L'efficacité des chimiothérapies et des immunochimiothérapies est documentée par l'étude en contexte de vie réelle SCHOLAR-5. Les traitements inclus dans l'étude et la distribution observée ne sont pas représentatifs de l'utilisation attendue en contexte québécois. De plus, les résultats de survie étant agrégés, il n'est pas possible d'évaluer l'efficacité de l'axi-cel comparativement à chaque intervention composant le panier de comparateurs. Cette incertitude est d'autant plus importante que certains cliniciens consultés considèrent que l'efficacité attendue varie entre ces traitements et qu'un des comparateurs, l'AlloGCS, pourrait offrir un potentiel de guérison chez certains patients.

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

**Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant Yescarta<sup>MC</sup> aux chimiothérapies et aux immunochimiothérapies pour le traitement des adultes atteints d'un LF récidivant ou réfractaire de grade 1, 2 ou 3a après 2 traitements systémiques ou plus**

|                                    | $\Delta$ AVG | $\Delta$ QALY | $\Delta$ Coût (\$) | RCUI (\$/QALY gagné)   |
|------------------------------------|--------------|---------------|--------------------|------------------------|
| <b>FABRICANT</b>                   |              |               |                    |                        |
| SCÉNARIO DE RÉFÉRENCE <sup>a</sup> |              |               |                    |                        |
| <b>INESSS</b>                      |              |               |                    |                        |
| SCÉNARIO INFÉRIEUR <sup>a,b</sup>  | 1,63         | 1,33          | 494 568            | 372 350 <sup>c</sup>   |
| SCÉNARIO SUPÉRIEUR <sup>a,b</sup>  | 0,00         | 0,14          | 491 931            | 3 588 685 <sup>c</sup> |

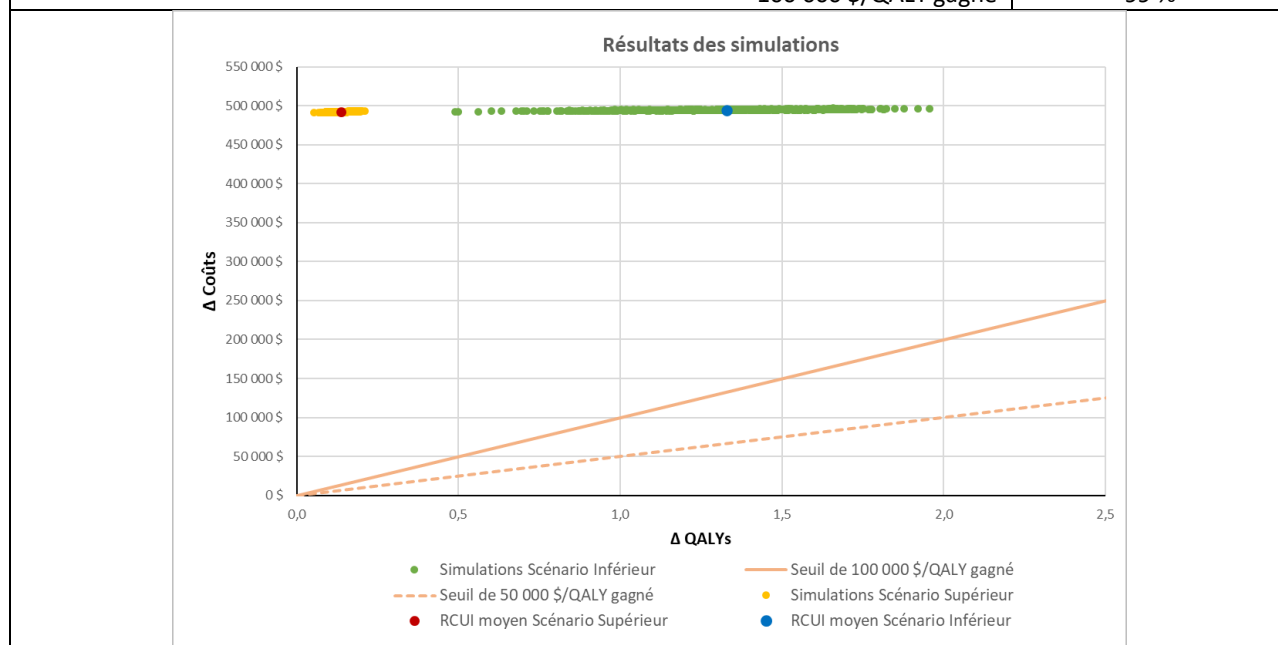
Pour atteindre les RCUI ci-dessous, le coût d'acquisition de Yescarta<sup>MC</sup> doit être réduit d'au moins :

Scénario inférieur  
50 000 \$/QALY gagné  
100 000 \$/QALY gagné

89 %  
75 %

Scénario supérieur  
50 000 \$/QALY gagné  
100 000 \$/QALY gagné

Aucune baisse de prix ne permet d'atteindre ce seuil  
99 %



$\Delta$ AVG : Différence d'années de vie gagnées;  $\Delta$ Coût : Différence de coût;  $\Delta$ QALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; LF : Lymphome folliculaire; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental.

- Analyse probabiliste qui repose sur 1 000 tirages de valeurs aléatoires à partir de lois de probabilité spécifique pour chacun des paramètres de l'analyse.
- D'autres modifications, de moindre importance, ont été apportées au scénario de référence du fabricant, notamment quant à l'horizon temporel ainsi qu'aux coûts d'acquisition des traitements et des interventions.
- L'utilisation de la perspective sociétale a un impact marginal sur les résultats. Par ailleurs, selon une approche déterministe, le RCUI serait de 368 519 et 3 572 564 \$/QALY gagné, pour le scénario inférieur et supérieur, respectivement.

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

## **CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES**

La certification du fabricant et l'autorisation du MSSS sont requises pour la désignation d'un centre afin d'administrer les thérapies CAR-T. Actuellement, 3 centres ont été autorisés à les administrer chez les adultes au Québec. Selon les cliniciens consultés, avec l'utilisation des thérapies CAR-T qui s'est étendue à plusieurs types de CAR-T et à plusieurs indications dans les dernières années, ces centres sont actuellement engorgés. Compte tenu du faible nombre attendu de patients traités par l'axi-cel pour le LF R/R (environ 36 au cours des 3 prochaines années), l'engorgement des centres ne devrait pas limiter la capacité à administrer le produit, selon eux.

L'administration de l'axi-cel requiert la mobilisation de nombreuses ressources du système de santé, notamment en ce qui a trait aux étapes préalables à la perfusion du médicament, à la nécessité d'hospitaliser les patients traités et d'effectuer un suivi étroit à la suite de l'hospitalisation. Par ailleurs, l'administration des thérapies CAR-T, dont l'axi-cel, requiert une grande expertise, notamment celle de la gestion des effets indésirables (SRC et événements de neurotoxicité sévères, cytopénie) qui peuvent parfois entraîner une prise en charge à l'unité des soins intensifs. L'utilisation de thérapies telles que le tocilizumab et les immunoglobulines est nécessaire afin de traiter certains effets indésirables de l'axi-cel.

En plus de se soumettre aux étapes préalables au traitement, les patients admissibles à l'axi-cel doivent être hospitalisés pour un minimum de 7 jours après son administration, et résider près du centre désigné pendant au moins 1 mois après l'hospitalisation. Cela peut compliquer l'accès au traitement pour certains patients ne demeurant pas à proximité de ces centres.

### **Analyse d'impact budgétaire**

Un examen sommaire de l'analyse d'impact budgétaire fournie par le fabricant a été effectué. Au cours de celui-ci, des analyses de sensibilités ont été réalisées sur les valeurs et paramètres ayant une incidence sur la population admissible au traitement, le marché et les parts de marché, ainsi que le coût des traitements et les facteurs influençant ce coût. Après cet examen, l'INESSS s'attend à ce que l'ajout d'une indication à l'axi-cel ait sur 3 ans une incidence supérieure à 10 M\$ sur le budget des établissements de santé. Comme fixé par les modalités de sa mesure temporaire d'allègement des évaluations scientifiques économiques ([Avis aux fabricants, 2023](#)), il a donc réalisé une analyse d'impact budgétaire.

Les principales hypothèses de ces analyses ainsi que leurs résultats sont présentés ci-dessous.

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

## Principales hypothèses des analyses d'impact budgétaire

| Paramètre                                                                     | Valeurs (valeurs autres)                 |                                |
|-------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------|
|                                                                               | Fabricant                                | INESSS                         |
| POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT                                           |                                          |                                |
| Nombre annuel de personnes nouvellement admissibles au traitement (sur 3 ans) | ■, ■ et ■                                | 118, 121 et 124                |
| MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS                                            |                                          |                                |
| Parts de marché de l'acicabtagène ciloleucel (sur 3 ans)                      | ■, ■ et ■ %                              | 5,1, 10,2 et 13,1 %<br>(± 5 %) |
| Principale provenance de ces parts de marché                                  | Chimiothérapies et immunochimiothérapies |                                |
| COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT                          |                                          |                                |
| Considération des traitements subséquents                                     | Oui                                      |                                |
| Coût moyen par personne traitée (sur 3 ans)                                   |                                          |                                |
| Acicabtagène ciloleucel                                                       | ■ \$                                     | 488 714 \$                     |
| Chimiothérapies et immunochimiothérapies                                      | ■ \$                                     | 51 827 \$ <sup>a</sup>         |

a Ce coût est pondéré en fonction de la répartition du marché entre les différentes chimiothérapies et immunochimiothérapies.

L'analyse d'impact budgétaire réalisée par l'INESSS comprend notamment ces différences :

- Répartition du marché : La distribution entre les chimiothérapies et les immunochimiothérapies observée dans SCHOLAR-5 et retenue par le fabricant, a été modifiée afin de mieux refléter la pratique clinique au Québec.
- Traitements subséquents : La répartition retenue par le fabricant, qui découle de l'étude ZUMA-5, n'est pas représentative de la pratique clinique actuelle au Québec. Elle a donc été ajustée afin de mieux refléter les traitements qui sont présentement utilisés en contexte réel de soins.

## Impacts budgétaires de l'ajout d'une indication reconnue de Yescarta<sup>MC</sup> sur la Liste des médicaments – Établissements pour le traitement des adultes atteints d'un LF récidivant ou réfractaire de grade 1, 2 ou 3a après 2 traitements systémiques ou plus

| Perspective du budget des établissements de santé |                                       | An 1                            | An 2         | An 3         | Total           |
|---------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------|--------------|--------------|-----------------|
| FABRICANT                                         | Nombre de personnes                   | ■                               | ■            | ■            | ■               |
|                                                   | Impact brut                           | ■ \$                            | ■ \$         | ■ \$         | ■ \$            |
|                                                   | Impact net                            | ■ \$                            | ■ \$         | ■ \$         | ■ \$            |
| INESSS                                            | Nombre de personnes                   | 6                               | 18           | 32           | 35 <sup>a</sup> |
|                                                   | Impact brut                           | 2 941 081 \$                    | 6 031 708 \$ | 7 938 670 \$ | 16 911 459 \$   |
|                                                   | Impact net                            | 2 621 842 \$                    | 5 354 281 \$ | 7 079 101 \$ | 15 055 224 \$   |
|                                                   | Analyses de sensibilité déterministes | Scénario inférieur <sup>b</sup> |              |              | 7 167 402 \$    |
|                                                   |                                       | Scénario supérieur <sup>c</sup> |              |              | 22 943 045 \$   |

LF : Lymphome folliculaire.

a Nombre total de personnes qui auront amorcé le traitement sur 3 ans.

b Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une réduction absolue de 5 % des parts de marché de l'axi-cel (0,1, 5,2 et 8,1 % sur 3 ans).

c Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation absolue de 5 % des parts de marché de l'axi-cel (10,1, 15,2 et 18,1 % sur 3 ans).

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

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

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

### Valeur thérapeutique

- Les personnes atteintes de LF reçoivent au cours de l'évolution de leur maladie plusieurs intentions de traitement. À chaque rechute, de plus en plus de patients sont réfractaires aux options thérapeutiques existantes et l'espérance de vie des patients diminue. Il existe un besoin de thérapies efficaces pouvant prolonger la vie de ces patients ou, du moins, retarder l'évolution de leur maladie, et améliorer leur qualité de vie.
- Les résultats d'efficacité et d'innocuité de l'axi-cel reposent principalement sur 1 étude dont le devis est de faible qualité méthodologique.
- L'axi-cel permet à une forte proportion de patients d'atteindre une RTO et une RC. La SSP médiane observée semble plus longue que celle attendue à cette intention dans cette population, à l'exception de l'allogreffe, qui pourrait être curative, selon certains cliniciens.
- Les résultats d'une comparaison indirecte suggèrent que l'axi-cel améliore le taux de RTO et prolonge la SSP par rapport à un panier de traitements, mais l'ampleur de ces bénéfices ne peut être quantifiée. Aucun constat sur la SG ne peut être retenu de la comparaison indirecte, en raison de ses limites.
- Les données actuellement consultables ne semblent pas suggérer un potentiel curatif de l'axi-cel.
- La toxicité de l'axi-cel peut être importante et mortelle; l'incidence rapportée de SRC, de toxicités neurologiques, de cytopénies et d'infections est élevée, mais similaire à celles concernant les autres thérapies CAR-T.

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

- Le coût d'acquisition de l'axi-cel est de 485 021 \$, coût auquel s'ajoute celui de la chimiothérapie de déplétion lymphocytaire (1 203 \$) et du traitement de pont (2 490 \$), pour un coût total de traitement d'environ 489 000 \$. Il est supérieur aux coûts des régimes d'immunochimiothérapies (20 136 à 114 528 \$) et des chimiothérapies (464 à 1 701 \$).
- Une analyse coût-utilité a été retenue pour évaluer l'efficacité de l'axi-cel. Une approche par scénarios a été retenue en raison de l'incertitude entourant l'éventualité d'un gain sur la SG en faveur de l'axi-cel.
  - Le scénario inférieur fait état d'un RCUI d'environ 372 350 \$/QALY gagné, lequel tient compte d'un gain sur la SG en faveur de l'axi-cel. Une baisse d'au moins 89 et 75 % du prix soumis est requise pour obtenir un RCUI de 50 000 et 100 000 \$/QALY, respectivement.
  - Le scénario supérieur fait état d'un RCUI d'environ 3,6 M\$/QALY gagné, lequel ne tient compte d'aucun gain sur la SG en faveur de l'axi-cel. Aucune baisse de prix ne permet d'obtenir un RCUI de 50 000 ou 100 000 \$/QALY.

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

- L'administration de l'axi-cel s'effectue dans des centres désignés, par du personnel spécifiquement formé à cet égard. Ces centres désignés sont actuellement engorgés; toutefois, selon les cliniciens

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

consultés, l'ajout d'une indication en LF R/R à l'axi-cel aurait peu d'impact sur la capacité de ces centres étant donné le petit nombre de patients admissibles annuellement au Québec.

- L'administration de l'axi-cel requiert l'hospitalisation des patients. À la suite du congé de l'hôpital, ceux-ci doivent demeurer proches du centre de traitement pendant 1 mois, ce qui peut constituer une difficulté d'accès au traitement et entraîner des frais pour ceux qui habitent à distance des centres spécialisés.
- Des coûts d'environ 15 M\$ pourraient s'ajouter au budget des établissements de santé au cours des 3 premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue à l'axi-cel pour le traitement du LF R/R. Ces estimations reposent sur l'hypothèse selon laquelle 35 patients seraient traités au cours de ces années.

#### **Délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi**

Les membres du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès sont unanimement d'avis de ne pas ajouter une indication reconnue à Yescarta<sup>MC</sup> sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement des adultes atteints d'un lymphome folliculaire (LF) récidivant ou réfractaire (R/R).

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

#### **Motifs de la position unanime**

- Bien que les membres considèrent que les données reposent sur une étude de faible qualité méthodologique, ils conviennent que l'axi-cel semble procurer un bénéfice clinique en permettant à une proportion élevée de patients d'obtenir une réponse complète et en retardant la progression de la maladie par rapport à ce qui est attendu à ce stade de la maladie, à l'exception de l'allogreffe, qui pourrait être curative, selon certains cliniciens. Ils soulignent toutefois l'incertitude entourant l'effet de l'axi-cel sur la survie globale et le fait qu'aucune donnée ne laisse présager un potentiel curatif de l'axi-cel. Néanmoins, ils reconnaissent le caractère prometteur de l'axi-cel.
- Selon les membres, bien qu'associé à des toxicités importantes, le profil d'innocuité de l'axi-cel semble acceptable compte tenu du fait que son profil de toxicité correspond à celui attendu d'une thérapie CAR-T.
- À la lumière des analyses économiques effectuées, les membres estiment que l'axi-cel ne constitue pas une option de traitement efficiente au prix de vente soumis. Ils soulèvent également l'incertitude importante du gain de survie, qui se traduit par le large intervalle entre le RCUI des 2 scénarios présentés.
- Les membres sont d'avis que le coût du traitement par patient est très élevé. Son usage engendrerait des coûts additionnels qui sont jugés excessifs pour un faible nombre de patients traités.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, l'INESSS considère que le remboursement de Yescarta<sup>MC</sup> pour le traitement de la LF R/R ne constituerait pas une décision responsable, juste et équitable.

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

## INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

Une étude de phase III en cours compare l'axi-cel à une thérapie au choix des investigateurs (R<sup>2</sup>, R-benda ou R-CHOP) pour le traitement des patients atteints d'un LF R/R en 2<sup>e</sup> intention ou plus si la maladie a progressé dans les 24 mois suivant l'immunochimiothérapie de 1<sup>re</sup> intention, ou en 3<sup>e</sup> intention ou plus pour les autres patients ([Étude ZUMA-22, NCT05371093](#)).

### Advenant l'inscription de Yescarta<sup>MC</sup> pour le traitement du lymphome folliculaire

Advenant une entente d'inscription pour l'axi-cel, considérant que l'INESSS en a reconnu le caractère prometteur, l'indication reconnue proposée pour le traitement du LF R/R serait la suivante :

#### Indication reconnue

- ◆ pour le traitement des adultes atteints d'un lymphome folliculaire récidivant ou réfractaire de grade 1, 2 ou 3a après deux intentions de traitement systémique ou plus. Les personnes doivent de plus satisfaire à tous les critères suivants :
  - présenter un statut de performance selon l'ECOG de 0 ou 1;  
et
  - n'avoir jamais reçu de thérapie anti-CD19 au préalable.

L'autorisation est donnée pour une administration unique. Le retraitement par l'axicabtagène ciloleucel n'est pas autorisé.

#### Considérations liées à l'implantation

Advenant une entente d'inscription pour l'axi-cel et à la lumière des préoccupations exprimées par les membres du CDP – Remboursement et accès au sujet des considérations liées à l'implantation de l'axi-cel pour cette nouvelle indication :

- L'INESSS procédera à la réévaluation de l'axi-cel à la lumière des nouvelles données probantes dans un horizon jugé raisonnable et opportun. L'Institut recommande que le fabricant soutienne financièrement cette réévaluation et qu'il s'engage à soumettre toutes nouvelles données, y compris celles du suivi à long terme de l'étude ZUMA-5, celles de nouvelles études, dont l'étude ZUMA-22, et les données de vie réelle relatives à l'axi-cel au Canada et à travers le monde, et applicables au contexte québécois. L'INESSS considèrera également les données colligées en contexte réel de soins au Québec.
- Les objectifs de la réévaluation comprennent :
  - Évaluer le potentiel de l'axi-cel d'entraîner des rémissions durables;
  - Comparer l'efficacité de l'axi-cel à celle des autres options de traitement;
  - Établir le profil d'innocuité à plus long terme;
  - Déterminer les caractéristiques des patients qui répondent au traitement.

### Indépendamment de la décision d'inscription de Yescarta<sup>MC</sup> pour le traitement du lymphome folliculaire

Dans un souci de cohérence avec les présents travaux, compte tenu de l'absence de données robustes démontrant l'efficacité et l'innocuité du retraitement par thérapie CAR-T, l'INESSS recommande au ministre de modifier les indications reconnues en vigueur de l'axicabtagène ciloleucel ([INESSS 2019](#), [INESSS 2021](#)) et du tisagenlecleucel ([INESSS 2019](#), [INESSS 2021](#), [INESSS 2019](#)) comme suit. Ces modifications peuvent être effectuées dès la prochaine mise à jour des listes.

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

*Yescarta<sup>MC</sup> (axicabtagène ciloleucel)*

- ◆ pour le traitement des adultes atteints d'un lymphome à grandes cellules B (LGCB) récidivant ou réfractaire (R/R) après au moins deux intentions de traitement systémique, y compris les adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) sans autre précision, d'un lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B, d'un lymphome à cellules B de haut grade ou d'un LDGCB résultant d'un lymphome folliculaire. Les patients doivent de plus satisfaire à tous les critères suivants :
  - présenter un statut de performance selon l'ECOG de 0 ou 1;  
et
  - n'avoir jamais reçu de thérapie anti-CD19 au préalable.

**L'autorisation est donnée pour une administration unique. Le retraitement par l'axicabtagène ciloleucel n'est pas autorisé.**

*Kymriah<sup>MC</sup> (tisagenlecleucel)*

- ◆ pour le traitement des enfants et des jeunes adultes âgés de 3 à 25 ans atteints de leucémie lymphoblastique aiguë à cellules B dont la maladie est réfractaire ou a récidivé après une greffe de cellules souches allogéniques ou pour ceux qui n'y sont pas admissibles, ou qui ont subi une deuxième rechute ou plus. Les patients doivent de plus satisfaire à tous les critères suivants :
  - **avoir une** maladie positive pour le marqueur CD19;  
et
  - **présenter un** statut de performance Karnofsky/Lansky  $\geq 50$ ;  
et
  - **avoir une** espérance de vie d'au moins 12 semaines;  
et
  - ~~ne pas avoir~~ **n'avoir jamais** reçu de thérapie anti-CD19 au préalable.

**L'autorisation est donnée pour une administration unique. Le retraitement par le tisagenlecleucel n'est pas autorisé.**

- ◆ pour le traitement des adultes atteints d'un lymphome à grandes cellules B (LGCB) récidivant ou réfractaire (R/R) après au moins deux intentions de traitement systémique, y compris les adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) sans autre précision, d'un lymphome à cellules B de haut grade et d'un LDGCB résultant d'un lymphome folliculaire. Les patients doivent de plus satisfaire à tous les critères suivants :
  - présenter un statut de performance selon l'ECOG de 0 ou 1;  
et
  - n'avoir jamais reçu de thérapie anti-CD19 au préalable.

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

**L'autorisation est donnée pour une administration unique. Le retraitement par le tisagenlecleucel n'est pas autorisé.**

De plus, advenant la décision du ministre d'ajouter une indication reconnue à l'axicabtagène ciloleucel ([INESSS 2023](#)) ou d'inscrire le lisocabtagène maraleucel ([INESSS 2022](#)) sur la *Liste des médicaments – Établissements*, l'INESSS recommande d'apporter les modifications suivantes :

*Yescarta<sup>MC</sup> (axicabtagène ciloleucel)*

- ◆ pour le traitement des adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B ou d'un lymphome à cellules B de haut grade, réfractaire à une immunochimiothérapie à base de rituximab de première intention ou récidivant au cours des 12 mois suivant ce traitement. Les personnes doivent de plus satisfaire à tous les critères suivants :
  - être candidates à une greffe de cellules souches;  
et
  - n'avoir jamais reçu de thérapie anti-CD19;  
et
  - présenter un statut de performance selon l'ECOG de 0 ou 1.

**L'autorisation est donnée pour une administration unique. Le retraitement par l'axicabtagène ciloleucel n'est pas autorisé.**

*Breyanzi<sup>MC</sup> (lisocabtagène maraleucel)*

- ◆ pour le traitement des adultes atteints d'un lymphome à grandes cellules B (LGCB) récidivant ou réfractaire (R/R) après au moins deux intentions de traitement systémique, y compris les adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) sans autre précision, d'un lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B, d'un lymphome à cellules B de haut grade ou d'un LDGCB résultant d'un lymphome folliculaire. Les personnes doivent de plus satisfaire à tous les critères suivants :
  - présenter un statut de performance selon l'ECOG de 0 ou 1;  
et
  - n'avoir jamais reçu de thérapie anti-CD19 au préalable.

**L'autorisation est donnée pour une administration unique. Le retraitement par le Lisocabtagène maraleucel n'est pas autorisé.**

#### PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- Batlevi, CL, Sha, F, Alperovich A, et coll. Follicular lymphoma in the modern era: survival, treatment outcomes, and identification of high-risk subgroups. *Blood Cancer J.* 2020 Jul 17;10(7):74.
- Brenner DR, Poirier A, Woods RR, et coll. Projected estimates of cancer in Canada in 2022. *Can Med Assoc J* 2022;194(17):E601.
- Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et coll. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014;32(27):3059-68.

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

- **Comité consultatif des statistiques canadiennes sur le cancer (CCSCC)**, en collaboration avec la Société canadienne du cancer, Statistique Canada et l'Agence de la santé publique du Canada. Statistiques canadiennes sur le cancer : Rapport spécial de 2022 sur la prévalence du cancer - statistiques spécifiques - Québec. [En ligne. Page consultée le 17 octobre 2023] Disponible à : [https://cdn.cancer.ca/-/media/files/research/cancer-statistics/2022-statistics/2022-province-specific/qc-specific-stats-2022-fr.pdf?rev=26f4625d58a94a38882cfae53a2de565&hash=3EEAE9028634C3792A089EF361D5F6AA&\\_gl=1\\*\\_gbqt37\\*\\_gcl\\_au\\*OTU2Mjc0NjMuMTY5MzQ5NDAwNw\\_](https://cdn.cancer.ca/-/media/files/research/cancer-statistics/2022-statistics/2022-province-specific/qc-specific-stats-2022-fr.pdf?rev=26f4625d58a94a38882cfae53a2de565&hash=3EEAE9028634C3792A089EF361D5F6AA&_gl=1*_gbqt37*_gcl_au*OTU2Mjc0NjMuMTY5MzQ5NDAwNw_).
- **Dreyling M, Santoro A, Mollica L, et coll.** Phosphatidylinositol 3-kinase inhibition by copanlisib in relapsed or refractory indolent lymphoma. *J Clin Oncol.* 2017;35(35):3898–905.
- **Ghione P, Palomba ML, Ray MD, et coll.** A 3-Year Follow-up Comparison of Clinical Outcomes from Zuma-5 (Axicabtagene Ciloleucel) and the International Scholar-5 External Control Cohort in Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma (R/R FL). *Blood* 2022;140 (Supplement 1):4676–7.
- **Gopal AK, Kahl BS, de Vos S, et coll.** PI3K $\delta$  inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *N Engl J Med.* 2014 Mar 13;370(11):1008–18.
- **Jacobson CA, Chavez JC, Sehgal AR, et coll.** Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23(1):91–103.
- **Jacobson CA, Hemmer MT, Hu ZH, et coll.** Real-world early outcomes of axicabtagene ciloleucel for relapsed or refractory (R/R) follicular lymphoma (FL). *Journal of Clinical Oncology* 2023;41:16\_suppl, 7509–750.
- **Khouri IF, Milton DR, Alison M, et coll.** Nine-Year Follow-up of Patients with Relapsed Follicular Lymphoma after Nonmyeloablative Allogeneic Stem Cell Transplant and Autologous Transplant. *Clin Cancer Res* 2021;27(21):5847–56.
- **Leonard JP, Trneny M, Izutsu K, et coll.** AUGMENT: a phase III study of lenalidomide plus rituximab versus placebo plus rituximab in relapsed or refractory indolent lymphoma. *J Clin Oncol.* 2019;37(14):1188–99.
- **Leukemia & lymphoma society (LLS).** Follicular Lymphoma (FL) [En ligne. Page consultée le 25 août 2023] Disponible à : <https://www.lls.org/research/follicular-lymphoma-fl>.
- **Morschhauser F, Tilly H, Chaidos A, et coll.** Tazemetostat for patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(11):1433–42.
- **Neelapu SS, Chavez J, Sehgal AR, et coll.** 3-Year Follow-up Analysis of ZUMA-5: A Phase 2 Study of Axicabtagene Ciloleucel (Axi-Cel) in Patients with Relapsed/Refractory (R/R) Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (iNHL). *Blood* 2022;140 (Supplement 1):10380–3.
- **Neelapu SS, Jacobson CA, Ghobadi A, et coll.** 5-Year Follow-Up Supports Curative Potential of Axicabtagene Ciloleucel in Refractory Large B-Cell Lymphoma (ZUMA-1). *Blood* 2023;blood.2022018893.
- **Singh D, Singh A, Mukkamalla SKR.** 15 janvier 2023. Relapsed and Refractory Follicular Lymphoma. In: StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls [En ligne, Page consultée le 25 août 2023]. Disponible à : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK589677/>.
- **Société canadienne du cancer (SCC).** Lymphome folliculaire [En ligne. Page consultée le 11 septembre 2023] Disponible à : <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/non-hodgkin-lymphoma/what-is-non-hodgkin-lymphoma/follicular-lymphoma>.

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

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

**CALQUENCE<sup>MC</sup>, IMBRUVICA<sup>MC</sup>, VENCLEXTA<sup>MC</sup>**  
**Leucémie lymphoïde chronique**

**Avis transmis au ministre en novembre 2023**

**Marque de commerce :** Calquence  
**Dénomination commune :** Acalabrutinib  
**Fabricant :** AZC

**Marque de commerce :** Imbruvica  
**Dénomination commune :** Ibrutinib  
**Fabricant :** Janss. Inc.

**Marque de commerce :** Venclexta  
**Dénomination commune :** Vénétoclax  
**Fabricant :** AbbVie

**Modification d'une indication reconnue – Avec conditions**  
**Modification d'une indication reconnue**

---

**RECOMMANDATION**

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de modifier les indications reconnues de Calquence<sup>MC</sup>, d'Imbruvica<sup>MC</sup> et de Venclexta<sup>MC</sup> sur la *Liste des médicaments* et sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC), si la condition suivante est respectée.

**Condition**

- Atténuation du fardeau économique.

**Indications reconnues**

Les indications deviendraient les suivantes :

Listes des médicaments

Calquence<sup>MC</sup> (acalabrutinib)

- ◆ en monothérapie, pour le traitement de première intention de la leucémie lymphoïde chronique symptomatique, chez les personnes **dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.**
  - ~~pour qui une chimiothérapie à base de fludarabine n'est pas indiquée en raison des résultats de la cytogénétique ou qui ne sont pas admissibles à recevoir une chimiothérapie à base de fludarabine;~~
  - et
  - ~~dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.~~

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

La durée maximale de chaque autorisation est de **4-6** mois.

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

- ◆ en monothérapie, pour la poursuite du traitement de première intention de la leucémie lymphoïde chronique symptomatique, chez les personnes dont la maladie n'a pas progressé pendant les 6 cycles combinant l'acalabrutinib et l'obinutuzumab.

La durée maximale de chaque autorisation est de **4-6** mois.

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

- ◆ en monothérapie, pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique réfractaire ou récidivante, chez les personnes dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.

La durée maximale de chaque autorisation est de **4-6** mois.

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

Il est à noter que l'acalabrutinib n'est pas autorisé à la suite ~~d'un de l'échec avec d'~~un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton, si celui-ci a été administré pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique.

#### Imbruvica<sup>MC</sup> (ibrutinib)

- ◆ en monothérapie, pour le traitement de première intention de la leucémie lymphoïde chronique symptomatique, chez les personnes **dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.**
  - ~~pour qui une chimiothérapie à base de fludarabine n'est pas indiquée en raison des résultats de la cytogénétique ou qui ne sont pas admissibles à recevoir une chimiothérapie à base de fludarabine;~~
  - et
  - ~~dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.~~

La durée maximale de chaque autorisation est de **4-6** mois.

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

- ◆ **en monothérapie**, pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique réfractaire ou récidivante, chez les personnes **dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.**

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

- ~~pour qui une chimiothérapie à base de fludarabine n'est pas indiquée en raison des résultats de la cytogénétique ou qui ne sont pas admissibles à recevoir une chimiothérapie à base de fludarabine ;~~  
et
- ~~dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.~~

La durée maximale de chaque autorisation est de **4-6** mois.

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

Il est à noter que l'ibrutinib n'est pas autorisée à la suite ~~d'un~~ **de l'échec avec d'**un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton, si celui-ci a été administré pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique.

### Liste des médicaments – Établissements

#### Calquence<sup>MC</sup> (acalabrutinib)

- ◆ en monothérapie 1 cycle, puis en association avec l'obinutuzumab, pour le traitement de première intention de la leucémie lymphoïde chronique symptomatique, chez les personnes **dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.**
  - ~~pour qui une chimiothérapie à base de fludarabine n'est pas indiquée en raison des résultats de la cytogénétique ou qui ne sont pas admissibles à une chimiothérapie à base de fludarabine ;~~  
et
  - ~~dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.~~

La durée maximale de traitement est de 7 cycles.

#### Venclexta<sup>MC</sup> (vénétoclax, trousse) :

- ◆ ~~en monothérapie pour la période initiale d'augmentation graduelle de la dose, puis en association avec le rituximab, pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique réfractaire ou récidivante chez les personnes :~~
  - ~~ayant reçu au moins un traitement antérieur ;~~  
et
  - ~~dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 1.~~

#### Venclexta<sup>MC</sup> (vénétoclax, Co.) :

- ◆ ~~en monothérapie pour la période initiale d'augmentation graduelle de la dose, puis en association avec le rituximab, pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique réfractaire ou récidivante chez les personnes :~~
  - ~~ayant reçu au moins un traitement antérieur ;~~  
et
  - ~~dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 1.~~

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

~~La durée maximale de traitement en association avec le rituximab est de 6 cycles.~~

Venclexta<sup>MC</sup> (vénetoclax) :

- ◆ en monothérapie pour la période initiale d'augmentation graduelle de la dose, puis en association avec le rituximab, pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique réfractaire ou récidivante, chez les personnes :
  - ayant reçu au moins 1 traitement antérieur;
  - et
  - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 1.

La durée maximale de traitement en association avec le rituximab est de 6 cycles.

**Il est à noter que le vénétoclax n'est pas autorisé à la suite de l'échec d'un inhibiteur de la protéine *B-cell lymphoma-2*, si celui-ci a été administré pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique.**

**RECOMMANDATION**

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'INESSS recommande au ministre de modifier l'indication reconnue de Venclexta<sup>MC</sup> sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique.

L'indication reconnue deviendrait la suivante :

Venclexta<sup>MC</sup> (vénetoclax, trousse) :

- ◆ ~~en association avec l'obinutuzumab pour le traitement de première intention de la leucémie lymphoïde chronique symptomatique, chez les personnes **dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.**~~
  - ~~pour qui une chimiothérapie à base de fludarabine n'est pas indiquée en raison des résultats de la cytogénétique ou qui ne sont pas admissibles à une chimiothérapie à base de fludarabine;~~
  - et
  - ~~dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.~~

~~La durée maximale de traitement en association avec l'obinutuzumab est de 6 cycles.~~

Venclexta<sup>MC</sup> (vénetoclax) :

- ◆ en association avec l'obinutuzumab, pour le traitement de première intention de la leucémie lymphoïde chronique symptomatique, chez les personnes **dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.**

La durée maximale de traitement en association avec l'obinutuzumab est de 6 cycles.

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

## Évaluation

### DESCRIPTION DU MÉDICAMENT ET CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Les différents médicaments faisant l'objet du présent avis sont notamment indiqués pour le traitement de la LLC et inscrits sur les listes des médicaments, à certaines conditions. La présente réévaluation des indications de ces médicaments est réalisée à l'initiative de l'INESSS, en parallèle et par concordance avec les travaux d'évaluation de l'ibrutinib ([Imbruvica<sup>MC</sup>](#)).

### VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Actuellement, les indications reconnues de plusieurs médicaments pour la LLC requièrent l'inadmissibilité des patients à une chimiothérapie à base de fludarabine en raison de leur état de santé ou de la cytogénétique du cancer. Cette exigence, mise en place lors des 1<sup>res</sup> recommandations d'inscription d'inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton (iTKB), avait pour objectif d'encadrer l'utilisation des nouvelles thérapies, dont la valeur thérapeutique n'avait pas été évaluée chez les patients admissibles à la fludarabine et dont la supériorité d'efficacité et d'innocuité par rapport à celles de la fludarabine n'avait pas été démontrée. Dans les dernières années, les guides de pratique cliniques ont toutefois changé, reléguant la chimiothérapie à base de fludarabine à un traitement pouvant être utile dans certaines circonstances seulement (ESMO 2020, NCCN 2023). De plus, l'expérience clinique relative aux iTKB a conduit les cliniciens à délaisser graduellement les protocoles de chimiothérapie à base de fludarabine. Étant donné ces constats, l'INESSS s'est interrogé sur la pertinence de modifier certaines indications reconnues des médicaments utilisés dans le traitement de la LLC.

L'efficacité et l'innocuité différentielles du protocole de chimiothérapie associant la fludarabine, le cyclophosphamide et le rituximab (FCR), par rapport aux iTKB (acalabrutinib, ibrutinib et zanubrutinib) seuls ou en association, ou aux inhibiteurs de la protéine B-cell lymphoma-2 (BCL-2) en association, sont incertaines en l'absence de données les comparant directement. Toutefois, au cours des dernières années l'INESSS a évalué plusieurs études comparant indirectement des médicaments administrés pour le traitement de la LLC. À cet égard, les résultats de comparaisons indirectes comparant l'association ibrutinib/vénétoclax au protocole FCR ([INESSS 2023](#)) suggèrent une efficacité supérieure de l'association et une innocuité plus favorable. Ils suggèrent également une efficacité globalement non différentielle de l'association ibrutinib/vénétoclax par rapport à l'ibrutinib en monothérapie et à l'association vénétoclax/obinitumab. Par ailleurs, l'INESSS a jugé plausible, lors d'une autre évaluation, que l'efficacité et l'innocuité de l'ibrutinib et de l'acalabrutinib soient globalement similaires ([INESSS 2020](#)). L'efficacité du zanubrutinib a également été jugée au moins comparable à celle de l'ibrutinib et de l'acalabrutinib en 1<sup>re</sup> intention de traitement de la LLC sur la base des résultats de comparaisons indirectes et de l'avis de cliniciens consultés ([INESSS 2023](#)). En tenant compte de l'ensemble de ces données, l'INESSS juge probable que les iTKB (seuls ou en association) et les inhibiteurs BCL-2 (en association) présentent une efficacité supérieure à la chimiothérapie à base de fludarabine pour le traitement de la LLC.

### Perspective du clinicien

Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés lors de récents travaux.

Les cliniciens mentionnent qu'historiquement, les critères de sélection du traitement de 1<sup>re</sup> intention de la LLC reposaient sur la capacité des patients à recevoir une chimiothérapie à base de fludarabine, puisque

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

celle-ci était considérée comme le traitement le plus efficace. Toutefois, depuis l'arrivée de nouveaux traitements comme les iTKB et les inhibiteurs BCL-2, la pratique clinique a graduellement changé. Selon les cliniciens, la chimiothérapie est beaucoup moins prescrite; certains disent même ne plus en prescrire depuis plusieurs années, nonobstant les indications reconnues. Malgré l'absence d'étude comparant directement ces nouveaux traitements à la chimiothérapie à base de fludarabine, leur expérience clinique les a conduits à supposer qu'ils soient plus efficaces. Selon eux, le bénéfice attendu est d'autant plus important que ces traitements présentent une toxicité bien moindre que celle de la fludarabine pour leurs patients. À cet égard, les cliniciens sont préoccupés par les effets indésirables à long terme et les risques de cancers secondaires engendrés par la fludarabine, d'autant plus que la LLC est une maladie chronique relativement indolente et que les patients peuvent vivre longtemps. Pour l'ensemble de ces raisons, ils estiment que la chimiothérapie à base de fludarabine n'est plus à préconiser pour le traitement de la LLC et qu'elle ne devrait pas être exigée avant l'usage des autres traitements chez les patients aptes à la tolérer.

Les cliniciens mentionnent également que, même si le suivi clinique des patients est fréquent, surtout en début de traitement, l'évolution de la LLC est relativement lente. Par conséquent, la limite actuelle des autorisations de remboursement pour certaines thérapies, fixée à 4 mois, a un effet direct sur la lourdeur administrative liée à la gestion des demandes d'autorisation. Ils estiment que les risques de mauvaise utilisation de ces thérapies sont faibles chez les patients présentant une réponse au traitement et considèrent qu'une extension à 6 mois de la période entre les renouvellements serait acceptable.

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

##### Coût d'acquisition de Calquence<sup>MC</sup>, d'Imbruvica<sup>MC</sup> et de Venclexta<sup>MC</sup> pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique

| Médicament                                                                                               | Posologie considérée <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                   | Prix unitaire <sup>b</sup>                                                      | Coût d'acquisition du traitement par période de 28 jours <sup>c</sup>                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Acalabrutinib, Caps. Calquence <sup>MC</sup>                                                             | 100 mg 2 fois par jour                                                                                                                                                                                                                                              | 135,98 \$/100 mg                                                                | 7 615 \$                                                                                           |
| Acalabrutinib (A), Caps. Calquence <sup>MC</sup> + Obinutuzumab (O), Pd. Perf. I.V. Gazyva <sup>MC</sup> | (A) 100 mg 2 fois par jour jusqu'à progression de la maladie<br>+<br>(O) 100 mg au jour 1 du cycle 2, 900 mg au jour 2 du cycle 2, 1 000 mg au jour 8 et 15 du cycle 2 et au jour 1 des cycles 3 à 7<br><br>Cycles de 28 jours jusqu'à la progression de la maladie | (A) 135,98 \$/100 mg<br><br>(O) 5 275,50 \$/fioule de 1 000 mg/40 ml (25 mg/ml) | Cycle 1 : 7 615 \$<br>Cycle 2 : 23 441 \$<br>Cycle 3 à 7 : 12 890 \$<br>Cycle 8 et plus : 7 615 \$ |
| Ibrutinib, Caps. Imbruvica <sup>MC</sup>                                                                 | 420 mg 1 fois par jour                                                                                                                                                                                                                                              | 90,65 \$/140 mg                                                                 | 7 615 \$                                                                                           |

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

|                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                         |                                                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Vénétoclax (V),<br>Co.<br>Venclexta <sup>MC</sup><br>+<br>Obinutuzumab (O),<br>Pd. Perf. I.V.<br>Gazyva <sup>MC</sup> | (V) 20 mg 1 fois par jour pendant<br>1 semaine à partir du jour 22 du cycle<br>1 avec augmentation graduelle de la<br>dose pendant 5 semaines (doses de<br>20, 50, 100, 200 et 400 mg pendant<br>1 semaine chacune), puis 400 mg par<br>jour<br>+<br>(O) 1 000 mg au jour 1, 8 et 15 du<br>cycle 1 et au jour 1 des cycles 2 à 6<br><br>Cycles de 28 jours pour un maximum<br>de 12 cycles | (V) 6,80 \$/10 mg<br>33,99 \$/50 mg<br>67,99 \$/100 mg<br><br>(O) 5 275,50 \$/fioule de<br>1 000 mg/40 ml<br>(25 mg/ml) | Cycle 1 : 15 827 \$<br>Cycle 2 : 8 845 \$<br>Cycle 3 à 6 : 12 890 \$<br>Cycle 7 à 12 : 7 615 \$<br><br>Coût maximum :<br>122 017 \$ |
| Vénétoclax (V),<br>Co.<br>Venclexta <sup>MC</sup><br>+<br>Rituximab (R),<br>Sol. Inj. I.V.<br>Rituxan <sup>MC</sup>   | (V) Augmentation graduelle de la dose<br>pendant 5 semaines (doses de 20, 50,<br>100, 200 et 400 mg pendant<br>1 semaine chacune), puis 400 mg par<br>jour pour une durée maximale de<br>2 ans<br>+<br>(R) 375 mg/m <sup>2</sup> au jour 1 du cycle 1 et<br>500 mg/m <sup>2</sup> au jour 1 des cycles 2 à 6<br><br>Cycles de 28 jours pour un maximum<br>de 26 cycles                     | (V) 6,80 \$/10 mg<br>33,99 \$/50 mg<br>67,99 \$/100 mg<br><br>(R) ■ \$/100 mg<br>■ \$/500 mg                            | Titration : 3 665 \$<br>Cycle 1 : ■ \$<br>Cycle 2 à 6 : ■ \$<br>Cycle 7 à 26 : ■ \$<br><br>Coût maximum :<br>224 189 \$             |

Caps. : Capsule; Co. : Comprimé; Pd. Perf. I.V. : Poudre pour perfusion intraveineuse; Sol. Inj. I.V. : Solution pour injection intraveineuse.

- La posologie considérée est celle recommandée dans les monographies de produit ou celle correspondant à l'usage clinique courant.
- Il s'agit des prix de vente garantis soumis par le fabricant, de ceux de la *Liste des médicaments* ou de ceux des contrats d'achat du Centre d'acquisitions gouvernementales (CAG) pour les établissements de santé (août 2023).
- Ce calcul tient compte d'une utilisation parfaite des médicaments. Ce coût est calculé pour une personne de 1,85 m<sup>2</sup> de surface corporelle et inclut les pertes de médicament, le cas échéant. Il exclut toutefois le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste, le cas échéant.

L'INESSS a précédemment évalué l'efficacité de ces traitements pour le traitement de la LLC lorsqu'une chimiothérapie à base de fludarabine n'est pas indiquée ([INESSS 2015](#), [INESSS 2017](#), [INESSS 2019](#), [INESSS 2020a](#), [INESSS 2020b](#), [INESSS 2020c](#)). De tous ces traitements, seule l'association vénétoclax/obinutuzumab a été jugée efficace. Rien ne porte à croire que l'ensemble des précédents constats économiques a été modifié depuis ces évaluations. Pour la population admissible à une chimiothérapie à base de fludarabine, l'évaluation d'Imbruvica<sup>MC</sup> ([INESSS 2023](#)) porte un regard nouveau sur le contexte clinique actuel, les options privilégiées et remboursées de l'arsenal thérapeutique disponible et sur l'efficacité relative entre les médicaments pour le traitement de la LLC.

Rappelons que chacun de ces médicaments a fait l'objet d'une entente d'inscription ([Rapport annuel de gestion 2022-2023 de la RAMQ](#), [Rapport annuel de gestion 2022-2023 du MSSS](#)).

Il est enfin à noter que l'INESSS a récemment émis une recommandation d'inscription, sous certaines conditions, pour Brukinsa<sup>MC</sup> (zanubrutinib) pour le traitement de la LLC ([INESSS 2023](#)). Son coût

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

d'acquisition pour 30 jours de traitement est comparable à celui d'ibrutinib et d'acalabrutinib, ses principaux comparateurs.

#### **CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX, ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES**

##### **Analyse d'impact budgétaire**

Compte tenu de la présomption que ces médicaments sont déjà remboursés pour la quasi-totalité de ces patients, il n'est pas attendu que la modification de ces indications reconnues ait une incidence significative sur le budget de la RAMQ ou sur celui des établissements de santé.

#### **CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI**

Il est recommandé au ministre de modifier les indications reconnues des médicaments suivants inscrits sur les listes des médicaments pour le traitement de la LLC : Calquence<sup>MC</sup>, Imbruvica<sup>MC</sup> et Venclexta<sup>MC</sup>. Cet avis repose sur les éléments suivants :

- L'exigence de non-admissibilité à la fludarabine n'est plus pertinente dans la pratique clinique québécoise. De plus, cette exigence ne favoriserait pas un meilleur usage des traitements pour la LLC.
- Sur la base des résultats de comparaisons indirectes, il est jugé plausible que l'efficacité des iTKB (seuls ou en association) et des inhibiteurs BCL-2 (en association) soit supérieure à celle de la chimiothérapie à base de fludarabine.
- La chimiothérapie à base de fludarabine a un profil d'innocuité jugé défavorable comparativement aux iTKB et aux inhibiteurs BCL-2.
- La LLC est une maladie relativement indolente; bien que les suivis cliniques soient fréquents, les autorisations de remboursement pour une période de 4 mois à la fois alourdissent la gestion des demandes d'autorisation par les médecins traitants. Le risque de mauvaise utilisation de ces thérapies est jugé faible.
- L'efficacité relative entre les médicaments pour le traitement de la LLC a récemment été évaluée ([INESSS 2023](#)). Seule l'association vénétoclax/obinutuzumab constituerait une option de traitement efficiente.

Étant donné que ces médicaments sont déjà présumés remboursés pour la quasi-totalité de ces patients, il n'est pas attendu que la modification de ces indications reconnues ait une incidence significative sur le budget de la RAMQ ou sur celui des établissements de santé.

#### **INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION**

Advenant la décision du ministre d'ajouter des indications reconnues à Brukinsa<sup>MC</sup> ([INESSS 2023](#)) sur les listes des médicaments pour le traitement de la LLC, l'INESSS recommande au ministre de modifier les indications reconnues proposées antérieurement, si la condition suivante est respectée.

##### **Condition**

- Atténuation du fardeau économique.

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

### Brukina<sup>MC</sup> (zanubrutinib)

- ◆ en monothérapie, pour le traitement de première intention de la leucémie lymphoïde chronique symptomatique, chez les personnes **dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.**
  - ~~pour qui une chimiothérapie à base de fludarabine n'est pas indiquée en raison des résultats de la cytogénétique ou qui ne sont pas admissibles à une chimiothérapie à base de fludarabine;~~
  - et
  - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4-6 mois.

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

- ◆ en monothérapie, pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique récidivante ou réfractaire, chez les personnes dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4-6 mois.

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

Il est à noter que le zanubrutinib n'est pas autorisé à la suite de l'échec d'un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton, si celui-ci a été administré pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique.

### **PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES**

- Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et coll. **ESMO guidelines committee**. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2021 Jan;32(1):23-33
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS 2023)**. Brukina<sup>MC</sup> – Leucémie lymphoïde chronique. Québec. Qc : INESSS;2023. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Aout\\_2023/Avis\\_e\\_t\\_EA\\_transmis\\_le\\_31\\_juillet\\_2023/Brukina\\_2023\\_07.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Aout_2023/Avis_e_t_EA_transmis_le_31_juillet_2023/Brukina_2023_07.pdf)
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS 2020a)**. Calquence<sup>MC</sup> – Leucémie lymphoïde chronique. Québec. Qc : INESSS;2020. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Octobre\\_2020/Calquence\\_2020\\_09.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Octobre_2020/Calquence_2020_09.pdf)
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS 2020c)**. Calquence<sup>MC</sup> – Leucémie lymphoïde chronique. Québec. Qc : INESSS;2020. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Octobre\\_2020/Calquence\\_LLRC\\_RR\\_2020\\_09.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Octobre_2020/Calquence_LLRC_RR_2020_09.pdf)
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS 2015)**. Imbruvica<sup>MC</sup> – Leucémie lymphoïde chronique. Québec. Qc : INESSS;2015. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Juillet\\_2015/Imbruvica\\_2015\\_07\\_cav.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juillet_2015/Imbruvica_2015_07_cav.pdf)

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

- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS 2017).** Imbruvica<sup>MC</sup> – Leucémie lymphoïde chronique. Québec. Qc : INESSS;2017. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Fevrier\\_2017/Imbruvica\\_LLC\\_2017\\_02.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Fevrier_2017/Imbruvica_LLC_2017_02.pdf)
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS 2019).** Venclexta<sup>MC</sup> – Leucémie lymphoïde chronique. Québec. Qc : INESSS;2019. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Mai\\_2019/Venclexta\\_2019\\_05.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Mai_2019/Venclexta_2019_05.pdf)
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS 2020b).** Venclexta<sup>MC</sup> – Leucémie lymphoïde chronique. Québec. Qc : INESSS;2020. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Novembre\\_2020/Venclexta\\_2020\\_10.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Novembre_2020/Venclexta_2020_10.pdf)
- **Ministère de la santé et des services sociaux (MSSS).** Rapport annuel de gestion 2022-2023. Consulté en novembre 2023. Disponible à : [https://cdn-contenu.quebec.ca/cdn-contenu/adm/min/sante-services-sociaux/publications-adm/rapport-annuel-de-gestion/RA\\_23-102-01W\\_MSSS.pdf](https://cdn-contenu.quebec.ca/cdn-contenu/adm/min/sante-services-sociaux/publications-adm/rapport-annuel-de-gestion/RA_23-102-01W_MSSS.pdf)
- **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** clinical practice guideline in oncology: Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma, version 1.2024. 2023. Disponible à : [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cll.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cll.pdf)
- **Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ).** Rapport annuel de gestion 2022-2023. Consulté en novembre 2023. Disponible à : [https://www.ramq.gouv.qc.ca/sites/default/files/documents/non\\_indexes/rapport-annuel-2022-2023.pdf](https://www.ramq.gouv.qc.ca/sites/default/files/documents/non_indexes/rapport-annuel-2022-2023.pdf)

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



| Fabricant | Marque de commerce | Dénomination commune | Forme                     | Teneur               | Recommandation                                              | Listes/conditions/précisions                                                                                                                      |
|-----------|--------------------|----------------------|---------------------------|----------------------|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AbbVie    | Venclexta          | vénetoclax           | Co.                       | 10 mg                | Modification d’une indication reconnue<br>– Avec conditions | Liste des médicaments - Établissement<br>Médicament d'exception<br>Atténuation du fardeau économique<br>En association avec rituximab pour la LLC |
| AbbVie    | Venclexta          | vénetoclax           | Co.                       | 50 mg                | Modification d’une indication reconnue<br>– Avec conditions | Liste des médicaments - Établissement<br>Médicament d'exception<br>Atténuation du fardeau économique<br>En association avec rituximab pour la LLC |
| AbbVie    | Venclexta          | vénetoclax           | Co.                       | 100 mg               | Modification d’une indication reconnue<br>– Avec conditions | Liste des médicaments - Établissement<br>Médicament d'exception<br>Atténuation du fardeau économique<br>En association avec rituximab pour la LLC |
| AbbVie    | Venclexta          | vénetoclax           | Trousse (orale<br>solide) | 10 mg, 50 mg, 100 mg | Modification d’une indication reconnue<br>– Avec conditions | Liste des médicaments - Établissement<br>Médicament d'exception<br>Atténuation du fardeau économique<br>En association avec rituximab pour la LLC |
| AbbVie    | Venclexta          | vénetoclax           | Co.                       | 10 mg                | Modification d’une indication reconnue                      | Liste des médicaments - Établissement<br>Médicament d'exception<br>En association avec obinutuzumab pour la LLC                                   |
| AbbVie    | Venclexta          | vénetoclax           | Co.                       | 50 mg                | Modification d’une indication reconnue                      | Liste des médicaments - Établissement<br>Médicament d'exception<br>En association avec obinutuzumab pour la LLC                                   |
| AbbVie    | Venclexta          | vénetoclax           | Co.                       | 100 mg               | Modification d’une indication reconnue                      | Liste des médicaments - Établissement<br>Médicament d'exception<br>En association avec obinutuzumab pour la LLC                                   |
| AbbVie    | Venclexta          | vénetoclax           | Trousse (orale<br>solide) | 10 mg, 50 mg, 100 mg | Modification d’une indication reconnue                      | Liste des médicaments - Établissement<br>Médicament d'exception<br>En association avec obinutuzumab pour la LLC                                   |
| Alexion   | Ultomiris          | ravulizumab          | Sol. Perf. I.V.           | 10 mg/ml (30 ml)     | Refus d’inscription                                         | Listes des médicaments<br>Valeur thérapeutique                                                                                                    |
| Alexion   | Ultomiris          | ravulizumab          | Sol. Perf. I.V.           | 100 mg/ml (3 ml)     | Refus d’inscription                                         | Listes des médicaments<br>Valeur thérapeutique                                                                                                    |
| Alexion   | Ultomiris          | ravulizumab          | Sol. Perf. I.V.           | 100 mg/ml (11 ml)    | Refus d’inscription                                         | Listes des médicaments<br>Valeur thérapeutique                                                                                                    |
| Amgen     | Avsola             | infliximab           | Pd. Perf. I.V.            | 100 mg               | Inscription – Avec conditions                               | Listes des médicaments<br>Médicament d'exception<br>Atténuation du fardeau économique<br>Ajouter une indication reconnue                          |
| Argenx    | Vyvgart            | efgartigimod alfa    | Sol. Perf. I.V.           | 20 mg/ml (20 ml)     | Inscription – Avec conditions                               | Listes des médicaments<br>Médicament d'exception<br>Atténuation du fardeau économique                                                             |

| Fabricant  | Marque de commerce | Dénomination commune       | Forme                  | Teneur                       | Recommandation                                              | Listes/conditions/précisions                                                                                                                                                                                                  |
|------------|--------------------|----------------------------|------------------------|------------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AZC        | Calquence          | acalabrutinib              | Co.                    | 100 mg                       | Modification d’une indication reconnue<br>– Avec conditions | Liste des médicaments - RGAM<br>Médicament d'exception<br>Atténuation du fardeau économique                                                                                                                                   |
| AZC        | Calquence          | acalabrutinib              | Co.                    | 100 mg                       | Modification d’une indication reconnue<br>– Avec conditions | Liste des médicaments - Établissement<br>Médicament d'exception<br>Atténuation du fardeau économique                                                                                                                          |
| AZC        | Calquence          | acalabrutinib              | Caps.                  | 100 mg                       | Modification d’une indication reconnue<br>– Avec conditions | Liste des médicaments - RGAM<br>Médicament d'exception<br>Atténuation du fardeau économique                                                                                                                                   |
| AZC        | Calquence          | acalabrutinib              | Caps.                  | 100 mg                       | Modification d’une indication reconnue<br>– Avec conditions | Liste des médicaments - Établissement<br>Médicament d'exception<br>Atténuation du fardeau économique                                                                                                                          |
| Gilead     | Yescarta           | axicabtagène ciloleucl     | Susp. Perf. I.V.       | ≤ 200 000 000 cellules CAR-T | Refus d’inscription                                         | Liste des médicaments - Établissements<br>Ensemble des aspects                                                                                                                                                                |
| Jamp       | Jamteki            | ustekinumab                | Sol. Inj. S.C. (ser)   | 45 mg/0,5 ml                 | Inscription - Avec conditions                               | Listes des médicaments<br>Médicament d’exception<br>Atténuation du fardeau économique                                                                                                                                         |
| Jamp       | Jamteki            | ustekinumab                | Sol .Inj. S.C. (ser)   | 90 mg/1 ml                   | Inscription - Avec conditions                               | Listes des médicaments<br>Médicament d’exception<br>Atténuation du fardeau économique                                                                                                                                         |
| Janss. Inc | Imbruvica          | ibrutinib                  | Caps.                  | 140 mg                       | Inscription - Avec conditions                               | Listes des médicaments<br>Médicament d’exception<br>Atténuation du fardeau économique<br>Inscription concomitante de la trousse de Venclexta <sup>MC</sup><br>(vénétoclax) à la liste RGAM<br>Ajouter une indication reconnue |
| Janss. Inc | Imbruvica          | ibrutinib                  | Caps.                  | 140 mg                       | Modification d’une indication reconnue<br>– Avec conditions | Listes des médicaments<br>Médicament d’exception<br>Atténuation du fardeau économique                                                                                                                                         |
| Jazz       | Rylaze             | crisantaspase recombinante | Sol. Inj. I.M.         | 20 mg/ml (0,5 ml)            | Inscription - Avec conditions                               | Liste des médicaments -Établissements<br>Médicament d’exception<br>Atténuation du fardeau économique                                                                                                                          |
| Lupin      | Rymti              | étanercept                 | Sol. Inj. S.C. (ser)   | 50 mg/ml (0,5 ml)            | Inscription - Avec conditions                               | Listes des médicaments<br>Médicament d’exception<br>Atténuation du fardeau économique                                                                                                                                         |
| Lupin      | Rymti              | étanercept                 | Sol. Inj. S.C. (ser)   | 50 mg/ml (1 ml)              | Inscription- Avec conditions                                | Listes des médicaments<br>Médicament d’exception<br>Atténuation du fardeau économique                                                                                                                                         |
| Lupin      | Rymti              | étanercept                 | Sol. Inj. S.C. (stylo) | 50 mg/ml (1 ml)              | Inscription - Avec conditions                               | Listes des médicaments<br>Médicament d’exception<br>Atténuation du fardeau économique                                                                                                                                         |
| N.Nordisk  | Sogroya            | somapacitan                | Sol. Inj. S.C. (stylo) | 3,3 mg/ml (1,5 ml)           | Refus d’inscription                                         | Listes des médicaments<br>Valeur thérapeutique                                                                                                                                                                                |

| Fabricant  | Marque de commerce  | Dénomination commune                                              | Forme                  | Teneur                           | Recommandation                                           | Listes/conditions/précisions                                                                                                                       |
|------------|---------------------|-------------------------------------------------------------------|------------------------|----------------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| N.Nordisk  | Sogroya             | somapacitan                                                       | Sol. Inj. S.C. (stylo) | 6,7 mg/ml (1,5 ml)               | Refus d’inscription                                      | Listes des médicaments<br>Valeur thérapeutique                                                                                                     |
| N.Nordisk  | Sogroya             | somapacitan                                                       | Sol. Inj. S.C. (stylo) | 10 mg/ml (1,5 ml)                | Refus d’inscription                                      | Listes des médicaments<br>Valeur thérapeutique                                                                                                     |
| Nestlé H.S | Alfamino Junior     | formule nutritive – monomérique                                   | Pd. Orale Péd.         | 400 g                            | Inscription - Avec conditions                            | Liste des médicaments du RGAM                                                                                                                      |
| Organon    | Renflexis           | infliximab                                                        | Pd. Perf. I.V.         | 100 mg                           | Inscription - Avec conditions                            | Listes des médicaments<br>Médicament d'exception<br>Atténuation du fardeau économique<br>Ajouter une indication reconnue                           |
| Pfizer     | Inflectra           | infliximab                                                        | Pd. Perf. I.V.         | 100 mg                           | Inscription - Avec conditions                            | Listes des médicaments<br>Médicament d'exception<br>Atténuation du fardeau économique<br>Ajouter une indication reconnue                           |
| SanofiAven | Dupixent (seringue) | dupilumab                                                         | Sol. Inj. S.C.         | 175 mg/ml (1,14 ml)              | Inscription - Avec conditions                            | Listes des médicaments<br>Médicament d'exception<br>Modification d'une indication reconnue                                                         |
| SanofiAven | Dupixent (seringue) | dupilumab                                                         | Sol. Inj. S.C.         | 150 mg/ml (2 ml)                 | Inscription - Avec conditions                            | Listes des médicaments<br>Médicament d'exception<br>Modification d'une indication reconnue                                                         |
| Sun Pharma | Ilumya              | tildrakizumab                                                     | Sol. Inj. S.C. (ser)   | 100 mg/ml (1 ml)                 | Inscription - Avec conditions                            | Listes des médicaments<br>Médicament d’exception<br>Atténuation du fardeau économique                                                              |
| Teva Innov | Ranopto             | ranibizumab                                                       | Sol. Inj.              | 10 mg/ml (0,23 ml)               | Inscription - Avec conditions                            | Listes des médicaments<br>Médicament d’exception<br>Atténuation du fardeau économique                                                              |
| Ultragenyx | Evkeeza             | évinacumab                                                        | Sol. Perf. I.V.        | 150 mg/ml (2,3 ml)               | Refus d’inscription                                      | Listes des médicaments<br>Ensemble des aspects                                                                                                     |
| Ultragenyx | Evkeeza             | évinacumab                                                        | Sol. Perf. I.V.        | 150 mg/ml (8 ml)                 | Refus d’inscription                                      | Listes des médicaments<br>Ensemble des aspects                                                                                                     |
| Vertex     | Trikafta            | élexacaftor/tézacaftor/ivacaftor et ivacaftor (emballage combiné) | trousse (orale solide) | 80 mg – 40 mg – 60 mg et 59,5 mg | Inscription - Avec conditions                            | Listes des médicaments<br>Médicament d’exception<br>Atténuation du fardeau économique<br>Ajouter une nouvelle forme<br>Ajouter une nouvelle teneur |
| Vertex     | Trikafta            | élexacaftor/tézacaftor/ivacaftor et ivacaftor (emballage combiné) | trousse (orale solide) | 100 mg – 50 mg – 75 mg et 75 mg  | Inscription - Avec conditions                            | Listes des médicaments<br>Médicament d’exception<br>Atténuation du fardeau économique<br>Ajouter une nouvelle forme<br>Ajouter une nouvelle teneur |
| Vertex     | Trikafta            | élexacaftor/tézacaftor/ivacaftor et ivacaftor (emballage combiné) | Trousse (orale solide) | 50 mg – 25 mg – 37,5 mg et 75 mg | Modification d'une indication reconnue - Avec conditions | Listes des médicaments<br>Médicament d’exception<br>Atténuation du fardeau économique                                                              |

| Fabricant                                 | Marque de commerce | Dénomination commune                                              | Forme                        | Teneur                                  | Recommandation                                           | Listes/conditions/précisions                                                                                                                   |
|-------------------------------------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------|------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Vertex                                    | Trikafta           | élexacaftor/tézacaftor/ivacaftor et ivacaftor (emballage combiné) | Trousse (orale solide)       | 100 mg – 50 mg – 75 mg et 150 mg        | Modification d'une indication reconnue - Avec conditions | Listes des médicaments - Médicament d'exception - Atténuation du fardeau économique                                                            |
| En lien avec Yescarta                     |                    |                                                                   |                              |                                         |                                                          |                                                                                                                                                |
| Celgene                                   | Breyanzi           | lisocabtagene maraleucel                                          | Sol. Perf. I.V.              | 60 000 000 à 120 000 000 cellules CAR-T | Modification d'une indication reconnue                   | Liste des médicaments - Établissements - Médicament d'exception                                                                                |
| Gilead                                    | Yescarta           | axicabtagène ciloleucel                                           | Susp. Perf. I.V.             | ≤ 200 000 000 cellules CAR-T            | Modification d'une indication reconnue                   | Liste des médicaments - Établissements - Médicament d'exception - Après 2 intentions de traitement                                             |
| Gilead                                    | Yescarta           | axicabtagène ciloleucel                                           | Susp. Perf. I.V.             | ≤ 200 000 000 cellules CAR-T            | Modification d'une indication reconnue                   | Liste des médicaments - Établissements - Médicament d'exception - Réfractaire au rituximab - Ajout d'indication Yescarta lymphome folliculaire |
| Novartis                                  | Kymriah            | tisagenlecleucel                                                  | Susp. Perf. I.V.             | 60 000 000 à 600 000 000 cellules CAR-T | Modification d'une indication reconnue                   | Liste des médicaments - Établissements - Médicament d'exception - Ajout d'indication Yescarta lymphome folliculaire                            |
| En lien avec Evkeeza                      |                    |                                                                   |                              |                                         |                                                          |                                                                                                                                                |
| Amgen                                     | Repatha            | évolocumab                                                        | Sol. Inj. S.C. (stylo)       | 140 mg/ml (1 ml)                        | Modification d'une indication reconnue                   | Listes des médicaments - Médicament d'exception                                                                                                |
| Amgen                                     | Repatha            | évolocumab                                                        | Sol. Inj. S.C. (mini-doseur) | 120 mg/ml (3,5 ml)                      | Modification d'une indication reconnue                   | Listes des médicaments - Médicament d'exception                                                                                                |
| Medison                                   | Juxtapid           | lomitapide (mésylate de)                                          | Caps.                        | 5 mg                                    | Modification d'une indication reconnue                   | Listes des médicaments - Médicament d'exception                                                                                                |
| Medison                                   | Juxtapid           | lomitapide (mésylate de)                                          | Caps.                        | 10 mg                                   | Modification d'une indication reconnue                   | Listes des médicaments - Médicament d'exception                                                                                                |
| Medison                                   | Juxtapid           | lomitapide (mésylate de)                                          | Caps.                        | 20 mg                                   | Modification d'une indication reconnue                   | Listes des médicaments - Médicament d'exception                                                                                                |
| En lien avec Imbruvica L.L.C. Concordance |                    |                                                                   |                              |                                         |                                                          |                                                                                                                                                |
| BeiGene                                   | Brukinsa           | zanubrutinib                                                      | Caps.                        | 80 mg                                   | Modification d'une indication reconnue - Avec conditions | Listes des médicaments - Médicament d'exception - Atténuation du fardeau économique                                                            |
| En lien avec Ilumya                       |                    |                                                                   |                              |                                         |                                                          |                                                                                                                                                |
| Sun Pharma                                | Ilumya             | tildrakizumab                                                     | Sol. Inj. S.C. (ser)         | 100 mg/ml (1 ml)                        | Modification d'une indication reconnue - Avec conditions | Listes des médicaments - Médicament d'exception                                                                                                |



