

AVIS À LA MINISTRE

DE

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

AVIS TRANSMIS À LA MINISTRE EN MAI 2019

Date de transmission à la ministre de la Santé et des Services sociaux :
6 mai 2019

Avis transmis à la ministre le 6 mai 2019

TABLE DES MATIÈRES

ADCETRIS ^{MC} – Lymphome de Hodgkin	4
ERELZI ^{MC} – Arthrite psoriasique	12
KEYTRUDA ^{MC} – Mélanome	18
MÉDICAMENTS D'EXCEPTION – Oncologie	33
OLUMIANT ^{MC} – Polyarthrite rhumatoïde (PAR)	83
PSYCHOSTIMULANTS À LONGUE ACTION – Trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité	99
RESTORE ^{MC} INTERFACE ARGENT – Traitement des plaies.....	113
RITUXAN ^{MC} et RITUXAN ^{MC} SC– Lymphome	117
SANDOZ LEVETIRACETAM ^{MC} – Épilepsie.....	129
SKYRIZI ^{MC} – Psoriasis en plaques	132
VENCLEXTA ^{MC} – Leucémie lymphoïde chronique.....	144
Rituxan ^{MC}	159
XERMELO ^{MC} – Diarrhée réfractaire associée au syndrome carcinoïde.....	161

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

Annexe I : Tableau des avis de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux transmis à la ministre le 6 mai 2019

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

Président

M. Roger Paquet, consultant

Membres

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Président

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

Vice-présidente

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

Membres

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Spécialité des autres experts consultés : chirurgie, dermatologie, hématologie oncologique, pharmacie, radio-oncologie et rhumatologie.

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

ADCETRIS^{MC} – Lymphome de Hodgkin

Avis transmis à la ministre en mai 2019

Marque de commerce : Adcetris

Dénomination commune : Brentuximab védotine

Fabricant : SeattleGen

Forme : Poudre pour perfusion intraveineuse

Teneur : 50 mg

Refus d'inscription

RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande à la ministre de ne pas ajouter une indication reconnue à Adcetris^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du lymphome de Hodgkin (LH) après échec d'au moins deux protocoles de polychimiothérapie chez des patients non candidats à la greffe de cellules souches autologue (GCSA) car la valeur thérapeutique n'est pas reconnue.

À l'intention du public

Le brentuximab védotine (Adcetris^{MC}) est un médicament qui est notamment utilisé pour traiter le lymphome de Hodgkin (LH). Cette maladie se guérit, dans la majorité des cas, après un premier traitement incluant l'association de plusieurs médicaments anticancéreux (polychimiothérapie), suivi ou non de radiothérapie. Si ce traitement est inefficace ou que la maladie revient, une polychimiothérapie différente (aussi appelée chimiothérapie de sauvetage) suivie d'une greffe de cellules souches autologue (GCSA), c'est-à-dire que les cellules proviennent du patient lui-même, est généralement administrée aux patients admissibles. L'objectif de ce traitement est la guérison. Malheureusement, dans de rares cas, certains patients ne peuvent recevoir une greffe pour diverses raisons, y compris un âge avancé, d'autres problèmes de santé sérieux, un mauvais état général ou parce que la maladie n'est pas bien contrôlée. La maladie est alors jugée incurable. Il n'y a pas de traitement standard pour ces patients, il peut s'agir d'une chimiothérapie incluant un seul médicament (monochimiothérapie) ou plusieurs (polychimiothérapie). Si la maladie n'a pas bien répondu au traitement précédent et que c'est le seul facteur empêchant une greffe, un traitement différent qui amènerait une réponse suffisante doit alors être envisagé, avec l'espoir que cela permettra de renverser l'état d'inadmissibilité à la greffe. Ce traitement est appelé « pont à la greffe ».

Au cours de cette réévaluation, l'INESSS a analysé une nouvelle étude qui évalue l'efficacité et l'innocuité du brentuximab védotine sur les personnes atteintes d'un LH et considérées inadmissibles à une greffe ou à une polychimiothérapie. L'INESSS juge que cette étude est de trop faible qualité pour démontrer les bienfaits de ce traitement sur ces patients. En conséquence, en raison des preuves insuffisantes de son efficacité, l'INESSS maintient sa décision antérieure; il n'est pas en mesure de reconnaître la valeur thérapeutique du brentuximab védotine pour l'indication demandée.

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

Ainsi, puisque la valeur thérapeutique du brentuximab védotine n'est pas reconnue, les quatre autres aspects prévus par la loi (justesse du prix, rapport entre le coût et l'efficacité du traitement, conséquences de l'inscription du médicament sur la liste sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé et des services sociaux, ainsi que l'opportunité de l'inscription du médicament sur la liste au regard de l'objet du régime général) n'ont pas été évalués.

Évaluation

L'appréciation de la valeur thérapeutique a été effectuée par les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI), en collaboration avec les membres du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO), composé d'hématologues et oncologues médicaux, de radio-oncologues, de chirurgiens et de pharmaciens spécialisés en oncologie.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le brentuximab védotine est un conjugué chimérique anticorps-médicament dirigé contre le CD30 (fortement exprimé sur les cellules du LH) et composé de trois éléments : un anticorps spécifique au CD30 humain, un agent perturbant les microtubules et un segment de liaison clivable par protéase attachant de façon covalente les deux éléments précédents. Il agit en entraînant l'apoptose sélective des cellules tumorales. Il est indiqué notamment pour le traitement des patients atteints de LH après échec d'au moins deux protocoles de polychimiothérapie chez des patients non candidats à la GCSA. Actuellement, le brentuximab védotine est inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements*, entre autres pour le traitement de consolidation du LH après une GCSA et le traitement de troisième intention du LH après échec d'une GCSA, selon certaines conditions. Il s'agit de la seconde évaluation d'Adcetris^{MC} par l'INESSS pour l'indication ciblée.

BREF HISTORIQUE

Octobre 2013 [Avis de refus - Valeur thérapeutique](#)

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le LH est une hémopathie maligne touchant les lymphocytes B. La Société canadienne du cancer estime que 260 nouveaux cas de LH auront été diagnostiqués au Québec en 2017 et que 45 décès auront été enregistrés. Le LH est plus fréquent chez les jeunes adultes et les personnes de 55 ans ou plus. Les traitements de première intention du LH sont à visée curative pour tous les patients, sans égard au stade de leur maladie. Le traitement initial standard consiste en une polychimiothérapie (plus fréquemment ABVD), suivie ou non de radiothérapie. Pour les patients dont la maladie est réfractaire (5 à 10 % des cas) ou récidivante (10 à 30 % des cas) à la suite d'un traitement de première intention, une ou plusieurs polychimiothérapies (notamment GDP, ICE, ESHAP ou DHAP) sont administrées afin de réduire la charge tumorale (Ansell 2018). Dans le cas où la réponse obtenue est une réponse complète, partielle ou parfois une maladie stable, celle-ci sera suivie d'une GCSA chez les patients admissibles; la visée du traitement est curative.

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

Néanmoins, certains patients atteints de LH en rechute ou réfractaire ne seront pas admissibles à la GCSA, en raison d'un âge avancé, de leur état général, de la présence d'autres comorbidités ou de l'absence de réponse au traitement précédent. Ces patients ont un pronostic défavorable, car la maladie est habituellement considérée comme incurable. Il n'y a pas de thérapie standard pour ces patients et divers traitements pharmacologiques sont disponibles, telles une monochimiothérapie (généralement la gemcitabine ou un alcaloïde de la vinca) ou une polychimiothérapie différente de celles reçues précédemment. Pour les patients dont la maladie est réfractaire, mais sans autre facteur limitant, un traitement qui induirait une réponse satisfaisante pourrait renverser l'état temporaire d'inadmissibilité à la greffe. Ce traitement serait alors considéré comme un pont à la greffe.

Évaluation antérieure

Lors de l'évaluation précédente, l'INESSS n'a pas reconnu la valeur thérapeutique du brentuximab védotine pour le traitement des patients atteints de LH après échec d'au moins deux protocoles de polychimiothérapie chez des patients non candidats à la GCSA. Cette recommandation était basée principalement sur l'évaluation de l'étude de Forero-Torres (2012), une analyse *a posteriori* combinant les données de deux études de phase I. L'INESSS avait jugé que cette étude ne pouvait être retenue, en raison du faible niveau de preuve.

Évaluation actuelle

Parmi les publications analysées, l'étude de Walewski (2018) est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude de Walewski est un essai prospectif de phase IV à devis ouvert, multicentrique et sans groupe comparateur, ayant pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du brentuximab védotine sur des adultes atteints de LH classique. Il a été réalisé sur 60 sujets ayant reçu au moins un traitement pharmacologique antérieur et considérés comme inadmissibles à une GCSA ou à une polychimiothérapie. Les sujets devaient présenter au moins un des critères d'inadmissibilité à la GCSA suivants :

- progression de la maladie pendant le traitement de première intention;
- progression dans les 90 jours suivant une réponse complète ou une réponse complète non atteinte après la fin du traitement de première intention;
- récurrence après au moins deux chimiothérapies différentes.

Les patients devaient présenter un statut de performance selon l'ECOG de 0 ou 1 et une maladie mesurable par tomographie par émission de positons. Ceux qui avaient reçu le brentuximab védotine antérieurement ou une GCSA suivie d'une allogreffe étaient exclus. Le brentuximab védotine était administré à la dose de 1,8 mg/kg (pour une dose maximale de 180 mg) par voie intraveineuse tous les 21 jours, pour un maximum de 16 cycles, ou jusqu'à la progression de la maladie, une toxicité inacceptable ou une greffe.

Le paramètre d'évaluation principal est la réponse tumorale objective déterminée par un comité indépendant. Les principaux résultats, obtenus en intention de traiter après un suivi médian de 6,9 mois pour la survie sans progression et de 16,6 mois pour la survie globale, sont présentés dans le tableau suivant.

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

Principaux résultats d'efficacité de l'étude de Walewski (2018)

Paramètre d'efficacité ^a	Brentuximab védotine (n = 60)	
	Pourcentage de patients ou durée	Intervalle de confiance à 95 %
Réponse tumorale objective	50 %	37 à 63 %
Réponse complète	12 %	5 à 23 %
Réponse partielle	38 %	26 à 52 %
Durée médiane de la réponse ^b	4,6 mois	3,4 à 7,9 mois
Survie médiane sans progression	4,8 mois	3 à 5,3 mois
Survie médiane globale	Non atteinte	Non estimable
Survie globale à 12 mois	86 %	74 à 93,4 %
Patients ayant reçu une GCSA	47 %	nd
Après le BV (pont à la greffe)	17 %	nd
Après un autre traitement suivant le BV	30 %	nd

BV : Brentuximab védotine; GCSA : Greffe de cellules souches autologue; nd : Non disponible.

a Résultats selon le comité indépendant.

b Parmi les patients ayant eu une réponse tumorale objective (n = 30).

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

- Il s'agit d'une étude de très faible niveau de preuve : étude de phase IV sans traitement comparateur, sans test d'hypothèse prédéterminé et qui inclut un faible nombre de sujets. De plus, les sources d'incertitudes sont multiples; mentionnons des caractéristiques de base peu détaillées, notamment de l'information absente ou incomplète sur les traitements antérieurs et subséquents ainsi que sur la présence de comorbidités limitant l'accès à la greffe. De plus, puisque les critères d'admissibilité à la greffe après un traitement de sauvetage ne sont pas mentionnés, il est difficile d'apprécier la validité de ce résultat dans le contexte québécois. Ces incertitudes limitent l'appréciation des résultats.
- La population de l'étude diffère de celle visée dans l'indication demandée par le nombre de traitements antérieurs reçus. En effet, parmi les 60 sujets recrutés, 49 ont reçu au moins deux régimes de polychimiothérapie. Les résultats concernant plusieurs paramètres de l'étude ne sont pas disponibles pour ce sous-groupe.
- Les sujets à l'étude sont d'un âge médian de 32 ans et sont majoritairement des hommes (60 %). La plupart des patients avaient un ECOG de 1 (55 %) et seulement 25 % avaient eu une réponse tumorale objective comme meilleure réponse au traitement précédant le brentuximab védotine. Cette dernière caractéristique témoigne d'une maladie très agressive.
- Il est difficile de déterminer la proportion de patients dont l'inadmissibilité à la GCSA est permanente en raison notamment de l'âge, ce qui est une limite importante.
- Bien que souhaitable, une étude comparative avec un traitement identique pour tous n'aurait pas pu être réalisée sur l'ensemble de la population inadmissible à la greffe puisque les comparateurs potentiels diffèrent selon la population ciblée. Pour les patients inadmissibles à la greffe en raison d'une maladie réfractaire ou d'une réponse de courte durée au traitement antérieur, ce qui est le

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

cas dans cette étude, il aurait été éthiquement discutable de comparer le brentuximab védotine à un régime de polychimiothérapie différent en raison de la faible efficacité et de l'importante toxicité attendue.

- Le paramètre d'évaluation principal, la réponse tumorale objective évaluée par un comité indépendant et selon des critères reconnus (Cheson 2007), est adéquat à ce stade de la maladie et pour une étude non comparative. L'évaluation par un comité indépendant limite le biais de détection causé par le devis ouvert de l'essai.
- Aucun test d'hypothèse n'était prédéterminé, ce qui fait que tous les résultats sont exploratoires.
- La qualité de vie n'a pas été évaluée, ce qui est considéré comme une limite.

Les résultats de l'étude indiquent que le brentuximab védotine entraîne une réponse tumorale objective chez 50 % des sujets, ce qui est considéré comme cliniquement raisonnable. Ce résultat concorde sensiblement avec celui des investigateurs. En l'absence d'un test d'hypothèse déterminé *a priori*, il est impossible de déterminer si l'étude est concluante. Concernant la durée médiane de la réponse de 4,6 mois, elle est jugée suffisante pour faire le bilan prégreffe des patients qui deviennent admissibles. Pour ceux dont l'inadmissibilité à la greffe est maintenue malgré le brentuximab védotine, cette durée est jugée trop courte pour lui conférer un avantage clinique en contexte palliatif.

L'objectif du traitement étant de renverser l'état d'inadmissibilité à la greffe des patients dont la maladie est réfractaire, le pourcentage de patients ayant eu recours à cette procédure est un résultat d'intérêt. On constate que 28 patients (47 % des sujets inclus) ont reçu une GCSA dans cette étude. Parmi ceux-ci, 18 ont reçu un autre traitement entre le brentuximab védotine et la greffe. Ce traitement n'est pas précisé dans la publication. Pour ces 18 patients, le brentuximab védotine ne peut donc être considéré comme un pont à la greffe.

En ce qui a trait à l'innocuité, des effets indésirables de tous grades ont été rapportés chez 87 % des sujets. Parmi ceux-ci, 68 % étaient liés au brentuximab védotine. Les patients ont rapporté une toxicité de grade 3 ou plus dans 35 % des cas (dont 18 % liés au traitement). Les principales toxicités, tous grades confondus, étaient les neuropathies périphériques (35 %), la fièvre (18 %), la diarrhée (10 %) et la neutropénie (10 %). Notons qu'environ la moitié des patients présentant des neuropathies ont vu cet effet diminuer par la suite. Les réductions de dose en raison des effets indésirables ont été nécessaires chez 25 % des sujets et 5 % de ceux-ci ont dû abandonner le traitement pour cette raison. Le nombre médian de cycles reçus était de 7 et l'intensité de la dose, de 100 %. Cela témoigne d'un profil d'innocuité favorable. Celui-ci est jugé meilleur que celui des polychimiothérapies et similaire à celui des monochimiothérapies, selon les experts consultés.

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de clinicien. Les éléments mentionnés proviennent des cliniciens qu'il a consultés.

Les cliniciens sont sensibles au fait que la condition évaluée est rare, que les options disponibles sont peu efficaces, que pour certains patients la visée du traitement est curative et qu'il est difficile d'obtenir des données probantes de bonne qualité dans ce contexte. Ils considèrent le brentuximab védotine comme la seule option en pont à la greffe pour certains patients. De plus, les données concernant l'efficacité du brentuximab védotine sur les patients atteints d'un LH dans des contextes de soins

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

différents, notamment en consolidation après une GCSA (Moskowitz 2015 et 2018), en association avec une chimiothérapie de première intention (Connors 2018) ou suivant un échec à la GCSA (Younes 2012, Chen 2016), suggèrent la plausibilité biologique d'une efficacité dans la population ciblée par l'évaluation en cours. Certains centres hospitaliers spécialisés utilisent déjà le brentuximab védotine dans l'indication évaluée, suivant son autorisation par des comités de convenance. Par ailleurs, l'efficacité de ce médicament dans un contexte québécois de vie réelle n'est pas encore bien documentée, mais il serait souhaitable, voire possible, qu'elle le soit.

Perspective du patient

Au cours de l'évaluation du brentuximab védotine, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de patient ou de groupe de patients.

Besoin de santé

Il existe un besoin de santé non comblé pour les patients atteints d'un LH réfractaire ou récidivant, et inadmissibles à une GCSA, d'autant plus qu'il n'y a pas de traitement standard à ce stade de la maladie.

Parmi les patients atteints d'un LH en rechute ou réfractaire et considérés comme inadmissibles à la greffe, on compte deux populations distinctes. La première inclut les patients inadmissibles en raison de l'âge ou de comorbidités limitantes; cette inadmissibilité est considérée comme permanente. La visée du traitement est palliative. Le brentuximab védotine se veut tout au plus une option supplémentaire, s'ajoutant à la gemcitabine et aux alcaloïdes de la vinca, pour retarder le recours à des thérapies subséquentes. Cette population est peu représentée dans les données évaluées.

La deuxième population inclut les patients dont la maladie est réfractaire ou dont la réponse à une polychimiothérapie a été de courte durée (échec). Les patients affectés sont moins âgés et, outre le LH, ils ont habituellement un bon état de santé général. L'objectif pour ces patients est d'administrer un traitement pharmacologique suffisamment efficace pour pouvoir recourir à une GCSA. L'état d'inadmissibilité en raison d'une maladie réfractaire se veut temporaire. Toutefois, il est peu probable qu'un autre régime de polychimiothérapie induise une réponse satisfaisante. Le brentuximab védotine, par son mécanisme d'action différent qui cible le CD30, représenterait une nouvelle option de traitement en pont à la greffe (dont la visée est curative).

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO qui se sont prévalus de leur droit de vote sont majoritairement d'avis que la valeur thérapeutique d'Adcetris^{MC} n'est pas démontrée pour le traitement du LH après l'échec d'au moins deux protocoles de polychimiothérapie chez des patients inadmissibles à la GCSA.

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

Motifs de la position majoritaire

- Les données proviennent d'une étude de faible niveau de preuve; elles sont insuffisantes pour statuer sur les bénéfices cliniques du brentuximab védotine, en raison notamment

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

des limites méthodologiques affectant la validité interne.

- Selon les critères d'inclusion, la population de l'étude diffère de celle visée dans l'indication demandée quant au nombre de traitements antérieurs reçus. De plus, les patients inclus dans l'étude sont majoritairement des patients avec une maladie réfractaire et dont l'inadmissibilité à la greffe est temporaire. L'indication demandée par le fabricant vise une population plus large, incluant également les patients inadmissibles à la greffe de façon permanente.
- Ce médicament peut difficilement être considéré comme un pont à la greffe, car parmi les patients greffés, plus de patients ont dû recevoir un autre traitement pharmacologique après le brentuximab védotine et avant la greffe, que ceux qui n'ont pas eu recours à un autre traitement.
- Ce médicament présente un profil d'innocuité favorable en comparaison avec les polychimiothérapies.
- Malgré un besoin de santé très important et bien ciblé, les nouvelles données évaluées ne permettent pas d'établir qu'il pourrait combler ce besoin, en raison de nombreuses incertitudes.

Motif de la position minoritaire

- Les données concernant l'efficacité du brentuximab védotine sur les patients atteints d'un LH dans des contextes de soins différents suggèrent la plausibilité biologique d'une efficacité dans l'indication ciblée.
- Les taux de réponse tumorale objective et la durée médiane de celles-ci seraient considérés comme suffisants dans la pratique québécoise pour procéder à la GSCA chez plusieurs patients, ce qui permet de considérer le brentuximab védotine comme une option de traitement en pont à la greffe.
- Le besoin de santé que pourrait combler le brentuximab védotine comme pont à la greffe est considéré comme très important, en raison de la visée curative de cette procédure et du fait que la population susceptible de recevoir ce médicament ne dispose pas d'options thérapeutiques efficaces.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Ansell SM.** Hodgkin lymphoma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2018;93(5):704-15.
- **Chen R, Gopal AK, Smith SE, et coll.** Five-years survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2016;128(12):1562-6.
- **Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et coll.** Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:579-86.
- **Comité consultatif de la Société canadienne du cancer.** Statistiques canadiennes sur le cancer 2017. Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer; 2017.
- **Connors JM, Jurczak W, Ansell SM, et coll.** Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2018;378(4):331-44.
- **Forero-Torres A, Fanale M, Advani R, et coll.** Brentuximab vedotin in transplant-naïve patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma; analysis of two phase I studies. *Oncologist* 2019;17:1073-80.

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

- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Adcetris^{MC} – Lymphome de Hodgkin.** Québec. QC : INESSS; 2013. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Octobre_2013/Adcetris-LH_2013_10_CAV.pdf
- **Moskowitz CH, Nademane A, Masszi T, et coll.** AETHERA Study Group. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2015;385(9980):1853-62.
- **Moskowitz CH, Walewski J, Nademane A, et coll.** Five-year PFS from the AETHERA trial of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma at high risk of progression or relapse. *Blood* 2018;132:2639-42.
- **Walewski J, Hellmann A, Sritanaratkul N, et coll.** Prospective study of brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma patients who are not suitable for stem cell transplant or multi-agent chemotherapy. *Br J Haematol* 2018. doi: 10.1111/bjh.15539.
- **Younes A, Gopal AK, Smith SE, et coll.** Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2012;30(18):2183-9.

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

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

ERELZI^{MC} – Arthrite psoriasique

Avis transmis à la ministre en mai 2019

Marques de commerce : Erelzi et Erelzi SensoReady Pen

Dénomination commune : Étanercept

Fabricant : Sandoz

Forme : Solution pour injection 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 critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande à la ministre d'ajouter une indication reconnue à Erelzi^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de l'arthrite psoriasique, si la condition suivante est respectée.

Condition

- Médicament d'exception.

Indications reconnues pour le paiement

- ◆ pour le traitement de l'arthrite psoriasique modérée ou grave de forme rhumatoïde.

Lors de l'instauration du traitement ou chez la personne recevant déjà le médicament depuis moins de 5 mois :

- la personne doit avoir, avant le début du traitement, 8 articulations ou plus avec synovite active, et l'un des 4 éléments suivants :
 - des érosions au plan radiologique;
 - un score supérieur à 1 au questionnaire d'évaluation de l'état de santé (HAQ);
 - une élévation de la valeur de la protéine C-réactive;
 - une augmentation de la vitesse de sédimentation;et
- la maladie doit être toujours active malgré un traitement avec 2 agents de rémission de la maladie, utilisés en concomitance ou non, pendant au moins 3 mois chacun. À moins d'intolérance ou de contre-indication sérieuses, l'un des 2 agents doit être :
 - le méthotrexate à la dose de 20 mg ou plus par semaine;
 - ou
 - la sulfasalazine à la dose de 2 000 mg par jour.

La demande initiale est autorisée pour une période maximale de 5 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 :

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

- une diminution d'au moins 20 % du nombre d'articulations avec synovite active et l'un des 4 éléments suivants :
 - une diminution de 20 % ou plus de la valeur de la protéine C-réactive;
 - une diminution de 20 % ou plus de la vitesse de sédimentation;
 - une diminution de 0,20 du score au HAQ;
 - un retour au travail.

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

Les autorisations pour l'étanercept sont données à raison de 50 mg par semaine.

- ◆ pour le traitement de l'arthrite psoriasique modérée ou grave, de forme autre que rhumatoïde.

Lors de l'instauration du traitement ou chez la personne recevant déjà le médicament depuis moins de 5 mois :

- la personne doit avoir, avant le début du traitement, au moins 3 articulations avec synovite active et un score supérieur à 1 au questionnaire d'évaluation de l'état de santé (HAQ);
et
- la maladie doit être toujours active malgré un traitement avec 2 agents de rémission de la maladie, utilisés en concomitance ou non, pendant au moins 3 mois chacun. À moins d'intolérance ou de contre-indication sérieuses, l'un des 2 agents doit être :
 - le méthotrexate à la dose de 20 mg ou plus par semaine;
 - ou
 - la sulfasalazine à la dose de 2 000 mg par jour.

La demande initiale est autorisée pour une période maximale de 5 mois.

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

- une diminution d'au moins 20 % du nombre d'articulations avec synovite active et l'un des 4 éléments suivants :
 - une diminution de 20 % ou plus de la valeur de la protéine C-réactive;
 - une diminution de 20 % ou plus de la vitesse de sédimentation;
 - une diminution de 0,20 du score de HAQ;
 - un retour au travail.

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

Les autorisations pour l'étanercept sont données à raison de 50 mg par semaine.

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

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Erelzi^{MC} est un médicament biosimilaire de l'éтанercept, dont le produit de référence est Enbrel^{MC}. L'éтанercept est un immunomodulateur qui inhibe l'activité du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF α), une cytokine pro-inflammatoire. Erelzi^{MC} est notamment approuvé par Santé Canada pour le traitement des adultes atteints d'arthrite psoriasique. Un autre biosimilaire de l'éтанercept, Brenzys^{MC}, est actuellement inscrit à la section des médicaments d'exception selon certaines conditions. Un résumé des différentes indications reconnues des trois différents produits homologués d'éтанercept figure dans le tableau ci-dessous.

Indications reconnues pour le paiement des différents produits de l'éтанercept sur les listes des médicaments

Indication reconnue	Brenzys ^{MC}	Enbrel ^{MC}		Erelzi ^{MC}	
	Sol. Inj. SC 50 mg/ml (1 ml)	Pd Inj SC 25 mg	Sol. Inj. SC 50 mg/ml (1 ml)	Sol. Inj. SC 50 mg/ml (0,5 ml)	Sol. Inj. SC 50 mg/ml (1 ml)
Arthrite idiopathique juvénile		✓		✓	✓
Arthrite psoriasique		✓	✓	En évaluation	En évaluation
Polyarthrite rhumatoïde	✓	✓		✓	✓
Psoriasis en plaques		✓	✓		
Spondylite ankylosante	✓	✓		✓	✓

Pd. Inj. : Poudre pour injection; SC : Sous-cutanée; Sol. Inj. : Solution pour injection.

Il s'agit de la première évaluation d'Erelzi^{MC} par l'INESSS pour l'arthrite psoriasique.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

En accord avec le processus d'évaluation des médicaments biosimilaires mis en place par l'INESSS, l'appréciation de la valeur thérapeutique d'un biosimilaire s'appuie sur l'avis de conformité émis par Santé Canada. Cet avis vient confirmer qu'Erelzi^{MC} et Enbrel^{MC} sont similaires sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les deux produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité. La valeur thérapeutique d'Erelzi^{MC} est reconnue pour le traitement de l'arthrite psoriasique.

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

Le prix de vente garanti d'Erelzi^{MC} est de 255,00 \$ pour un stylo ou une seringue de 50 mg et de 127,50 \$ pour une seringue de 25 mg. Son coût de traitement annuel, à la posologie recommandée de 50 mg par semaine, est de 13 260 \$, ce qui est inférieur de 29 % à celui d'Enbrel^{MC} (18 683 \$).

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

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts non publiée. Elle a pour but de comparer Erelzi^{MC} à Enbrel^{MC}, dans l'hypothèse d'une efficacité et d'une innocuité similaires. Le fabricant estime que le coût de traitement annuel avec la nouvelle formulation (■ \$) serait ■ à celui de son comparateur (■ \$). Ces coûts incluent ceux en services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

L'INESSS juge que l'analyse de minimisation des coûts est justifiée, puisque rien ne porte à croire que les différentes formulations d'étanercept puissent avoir une efficacité et une innocuité différentielles. Il appert que le coût de traitement annuel avec Erelzi^{MC} est inférieur.

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

Actuellement, les deux biosimilaires de l'étanercept commercialisés ne sont pas homologués pour toutes les indications détenues par le produit de référence. De plus, les indications diffèrent entre les deux biosimilaires (Erelzi^{MC} est indiqué pour l'arthrite idiopathique juvénile, mais pas Brenzys^{MC}). Cela complexifie la gestion du choix du produit d'étanercept pour les cliniciens. De surcroît, cela pourrait représenter un enjeu pour les pharmaciens en ce qui a trait à la gestion des stocks de ce médicament ainsi qu'au choix du bon produit couvert par les assurances du patient.

Analyse d'impact budgétaire

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

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre de patients nouvellement traités à l'étanercept (3 ans)	■, ■ et ■	67, 72 et 77
Nombre total de patients traités à l'étanercept (3 ans)	■, ■ et ■ ^a	s. o.
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché (3 ans)	■ %	100 %
Provenance des parts de marché	Enbrel ^{MC}	Enbrel ^{MC}
Introduction des nouveaux patients	Début de l'année	Correction de demi-année
COÛT ANNUEL DES TRAITEMENTS^b (OU FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS)		
Erelzi ^{MC}	■ \$	13 883 \$
Enbrel ^{MC}	■ \$	19 306 \$
Taux d'abandon annuel	■ %	20 % ^c

s. o. : Sans objet.

a Correspond au marché total, à savoir les patients nouvellement traités à l'étanercept et ceux ayant préalablement commencé un tel traitement.

b Inclut le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

c Basé sur les données de facturation de la RAMQ.

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

Selon le fabricant, le traitement de ■ patients engendrerait une réduction des coûts de ■ \$ sur le budget de la RAMQ, au cours des 3 années suivant l'ajout de l'indication pour l'arthrite psoriasique.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, il a modifié quelques-unes des hypothèses. Celles présentées plus bas ont le plus d'effet sur les résultats :

- Population admissible au traitement : L'INESSS considère que l'administration d'Erelzi^{MC} serait limitée aux patients n'ayant jamais été traités par Enbrel^{MC}, ces derniers étant extrapolés à partir des statistiques de facturation de la RAMQ. Le nombre de patients ciblés ainsi que les économies estimées s'en trouve considérablement réduits comparativement à l'analyse du fabricant.
- Introduction des nouveaux patients : Le fabricant suppose que l'ensemble des patients admissibles au traitement pendant une année le seront au premier jour de cette année. L'INESSS estime que cette hypothèse est optimiste. Des ajustements ont donc été apportés pour permettre l'introduction progressive des patients au cours d'une année donnée. Ce changement réduit les économies.

Impacts budgétaires de l'ajout d'une indication à Erelzi^{MC} sur la Liste des médicaments pour le traitement des patients atteints d'arthrite psoriasique (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ ^a	410 040 \$	987 003 \$	1 472 064 \$	2 869 107 \$
Nombre de personnes	67	126	175	216 ^b
IMPACT NET^c				
RAMQ	-167 686 \$	-403 636 \$	-602 002 \$	-1 173 324 \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, économies les plus faibles ^d			-1 118 143 \$
	Sur 3 ans, économies les plus élevées ^e			-1 228 505 \$

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

b Le nombre total de personnes est fondé sur l'hypothèse selon laquelle certains patients poursuivent leur traitement d'une année à l'autre.

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

d Les estimations sont réalisées en tenant compte d'un taux d'abandon au traitement de 25 %.

e Les estimations sont réalisées en tenant compte d'un taux d'abandon au traitement de 15 %.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des économies de près de 1,2 M\$ pourraient être réalisées sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant l'ajout d'une indication à Erelzi^{MC} pour le traitement de l'arthrite psoriasique.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI

Il est recommandé à la ministre d'ajouter une indication reconnue à Erelzi^{MC} sur les listes des médicaments. Cet avis repose sur les éléments suivants :

- La valeur thérapeutique d'Erelzi^{MC} est reconnue pour le traitement de l'arthrite psoriasique.
- Erelzi^{MC} est jugé efficace pour l'indication demandée.
- Des économies d'environ 1,2 M\$ pourraient être générées sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant son remboursement pour cette indication.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- Amgen Canada Inc. Monographie de produit d'Enbrel^{MC}. Mississauga, Ontario; 29 octobre 2018.

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

- **Samsung Bioepis.** Monographie de produit de Brenzys^{MC}. Incheon, Corée; 18 juin 2018.
- **Sandoz Canada Inc.** Monographie de produit d'Erelzi^{MC}. Boucherville, Québec; 17 janvier 2019.

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

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

KEYTRUDA^{MC} – Mélanome

Avis transmis à la ministre en mai 2019

Marque de commerce : Keytruda

Dénomination commune : Pembrolizumab

Fabricant : Merck

Formes : Poudre et solution pour perfusion intraveineuse

Teneurs : 50 mg et 25 mg/ml (4 ml)

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande à la ministre d'ajouter une indication reconnue à Keytruda^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement adjuvant du mélanome, si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

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

Indication reconnue

- ◆ en monothérapie, pour le traitement adjuvant d'un mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques régionaux, chez les personnes :
 - dont le mélanome a été complètement réséqué;
et
 - dont la dernière résection a été réalisée au cours des 13 semaines précédentes;
et
 - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

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

La durée maximale du traitement est de 12 mois.

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

À l'intention du public

Le mélanome est un type de cancer de la peau relativement peu fréquent et grave. Le pembrolizumab (Keytruda^{MC}) est une immunothérapie utilisée pour prévenir ou repousser la réapparition d'un mélanome après une chirurgie qui le retire complètement. Actuellement, les patients à ce stade de la maladie ne reçoivent généralement pas de traitement anticancéreux après la chirurgie; ils sont suivis par leur médecin qui vérifie périodiquement que le mélanome n'est pas réapparu. Malheureusement, la majorité d'entre eux vont voir leur cancer réapparaître.

L'évaluation de l'efficacité du pembrolizumab repose sur une étude de bonne qualité. Les résultats montrent que le pembrolizumab retarde la réapparition du cancer par rapport à l'absence de traitement. Par contre, on ne sait pas, pour l'instant, si ce médicament prolonge la vie des patients, mais il ne semble pas détériorer leur qualité de vie.

Le coût d'un traitement de 12 mois au pembrolizumab est élevé. Le rapport entre son coût et son efficacité (les effets réels sur la durée de vie et la qualité de vie) est élevé comparativement à l'absence de traitement. De plus, l'INESSS estime qu'au cours des 3 prochaines années, ce traitement entraînerait des dépenses additionnelles d'environ 67 millions de dollars pour les établissements de santé.

L'INESSS est conscient de l'importance de prévenir la réapparition d'un mélanome une fois ce dernier retiré. Dans un contexte de ressources limitées, il doit formuler des recommandations pour que ces ressources soient investies de façon responsable, afin de permettre d'aider le plus de personnes possible dans l'ensemble du système de santé. Dans ce cas, l'INESSS recommande à la ministre de rembourser ce médicament à la condition que son utilisation soit encadrée et que le fabricant contribue à réduire le fardeau économique pour le système de santé.

Évaluation

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

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le pembrolizumab est un anticorps monoclonal recombinant humain, conçu pour bloquer l'interaction entre le récepteur de mort cellulaire programmé 1 (PD-1) et ses ligands (PD-L1 et 2) produits par les cellules tumorales et présentatrices de l'antigène. La liaison des ligands au récepteur PD-1 situé à la surface des lymphocytes T limite l'activité et la surveillance immunologique de ces derniers dans les tissus périphériques ainsi que la production de cytokines. En inhibant cette liaison, le pembrolizumab permet l'activation des lymphocytes T cytotoxiques spécifiques à la tumeur dans le microenvironnement tumoral et réactive la réponse immunitaire antitumorale.

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

Le pembrolizumab est administré par voie intraveineuse et est notamment indiqué « pour le traitement adjuvant des patients atteints d'un mélanome de stade III avec atteinte des ganglions lymphatiques et qui ont subi une résection complète ». Il s'agit de la première évaluation de Keytruda^{MC} par l'INESSS pour cette indication, laquelle a commencé avant l'octroi de l'avis de conformité de Santé Canada.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le mélanome est la forme la plus agressive de cancer de la peau. Il est provoqué par la transformation des mélanocytes à la suite de l'acquisition d'altérations géniques affectant les voies de signalisation intracellulaire. Depuis trente ans environ, le taux d'incidence normalisé selon l'âge a progressé d'environ 2 à 3 % par année (Apalla 2017). La Société canadienne du cancer estime que 1 femme sur 74 et 1 homme sur 56 seront atteints d'un mélanome durant leur vie. Au Québec, en 2017, un peu plus de 1 000 nouveaux cas de mélanome ont été diagnostiqués et les décès des suites de cette maladie sont estimés à plus de 300. La majorité des mélanomes sont diagnostiqués à un stade précoce (84 %) et sont efficacement traités par la chirurgie. Les diagnostics au stade régional (envahissement ganglionnaire) représentent environ 9 % des cas et ceux au stade avancé, 4 %. À ces stades, le taux de survie relative à 5 ans est respectivement de 98 %, 64 % et 23 % (Noone 2018).

Le risque de récurrence après une résection complète augmente avec le stade de la maladie. Ainsi, environ 60 à 70 % des mélanomes de stade III à risque élevé (présence de métastases ganglionnaires de plus de 1 mm) auront récidivé, principalement à distance, cinq ans après leur diagnostic (Romano 2010). Actuellement, il n'existe aucun traitement systémique adjuvant standard pour le mélanome. L'interféron alpha-2b (INF- α) est la seule option thérapeutique remboursée, mais son utilisation est limitée en raison de sa très grande toxicité et de son efficacité modeste. La plupart des patients ne reçoivent aucun traitement; la surveillance active est recommandée.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude KEYNOTE-054 (Eggermont 2018, EMA 2018), complétée par des données de qualité de vie (Coens 2018), est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Des données issues de l'étude KEYNOTE-006 portant sur le retraitement au pembrolizumab ont également été considérées (Long 2018).

L'étude KEYNOTE-054 est un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du pembrolizumab à celles d'un placebo. Elle a été réalisée sur 1 019 adultes atteints d'un mélanome de stade III selon la 7^e édition des critères de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC), complètement réséqué (dans les 13 semaines précédant la répartition aléatoire), mais présentant un risque élevé de récurrence. Ceux-ci devaient présenter un indice fonctionnel selon l'ECOG de 0 ou 1. Étaient exclus les sujets présentant des métastases en transit actuelles ou antérieures. La répartition aléatoire a été effectuée en tenant compte du stade de la maladie et de la région géographique. Le pembrolizumab, ou le placebo, était administré à une posologie de 200 mg toutes les trois semaines jusqu'à la progression de la maladie, l'apparition d'une toxicité inacceptable ou un maximum de 18 doses (environ 12 mois). En présence d'effets indésirables significatifs liés aux traitements, leur administration pouvait être interrompue, mais la dose ne pouvait pas être réduite. Les patients du groupe placebo pouvaient recevoir le pembrolizumab à l'apparition

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

d'une récurrence et ceux du groupe pembrolizumab pouvaient le recevoir de nouveau si la récurrence survenait au moins six mois après la dernière dose, et ce, à la discrétion des investigateurs.

Les paramètres d'évaluation principaux sont la survie sans récurrence, évaluée par les investigateurs, dans la population totale de l'étude et dans celle dont les sujets ont un indice combiné d'expressivité du PD-L1 (cellules tumorales et cellules immunitaires infiltrant la tumeur) supérieur ou égal à 1 % ($\geq 1\%$). Le risque alpha a été réparti entre ces deux paramètres selon la méthode de Bonferroni-Holm (0,014 pour chacune des populations, test unilatéral global à 2,5 %). Après un amendement au protocole, une analyse intermédiaire de la survie sans récurrence dans la population totale a été ajoutée; elle a été réalisée après la survenue de 351 événements témoignant d'une récurrence ou du décès. Le seuil de signification statistique a été établi à 0,008 pour cette analyse avec la méthode d'O'Brien-Fleming. Si le pembrolizumab s'avérait supérieur, l'analyse intermédiaire devenait finale et la supériorité était testée dans la population PD-L1 $\geq 1\%$. Une analyse hiérarchique des paramètres secondaires clés (survie sans métastase à distance puis survie globale) était réalisée dans les deux populations si les deux paramètres principaux étaient significatifs. Les principaux résultats, obtenus dans la population en intention de traiter après des suivis médians de 15,1 mois et 21,6 mois, sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude KEYNOTE-054 (Eggermont 2018, EMA 2018)

Paramètre d'efficacité ^a	Pembrolizumab (n = 514)	Placebo (n = 505)	RRI (IC) ou valeur p
ANALYSE DE LA SURVIE SANS RÉCURRENCE : SUIVI MÉDIAN DE 15,1 MOIS (2 OCTOBRE 2017)			
Survie médiane sans récurrence ^b	Non atteinte	Non atteinte	0,57 (0,43 à 0,74) ^c p < 0,001 ^d
Survie sans récurrence estimée à 18 mois ^e	71,4 %	53,2 %	s. o.
Survie médiane sans récurrence dans la population PD-L1 $\geq 1\%$	Non atteinte (n = 428)	Non atteinte (n = 425)	0,54 (0,42 à 0,69) ^f p < 0,001 ^g
Survie médiane sans métastase à distance	Non atteinte	Non atteinte	nd
MISE À JOUR : SUIVI MÉDIAN DE 21,6 MOIS (2 MAI 2018)^h			
Survie médiane sans récurrence ^b	Non atteinte	21,7 mois	0,56 (0,44 à 0,72) ^c

IC : Intervalle de confiance; nd : Non disponible; RRI : Rapport des risques instantanés; s. o. : Sans objet.

a Selon les investigateurs.

b Définie par le temps écoulé entre la répartition aléatoire et la première date documentée de récurrence (locorégionale ou à distance) ou la mort, peu importe la cause.

c Intervalle de confiance à 98,4 %.

d Les résultats obtenus ont atteint le seuil de significativité prédéfini de 0,008 (test unilatéral), calculé selon la méthode d'O'Brien-Fleming.

e Exprimée en pourcentage de patients.

f Intervalle de confiance à 95 %.

g Les résultats obtenus ont atteint le seuil de significativité prédéfini de 0,025 (test unilatéral).

h Ces données proviennent de l'European Medicines Agency (EMA 2018).

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

- Cette étude est d'un niveau de preuve élevé et elle est jugée de bonne qualité méthodologique malgré certaines limites.
- Un risque de biais de détection est présent : le paramètre principal est subjectif et il a été évalué par les investigateurs. Bien que l'insu semble avoir été préservé, les effets indésirables

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

différentiels pourraient l'avoir compromis. Le risque de biais est toutefois atténué par la réalisation d'une analyse rétrospective des imageries des 100 premiers patients ayant subi un événement par un comité indépendant.

- L'absence de stratification selon le niveau d'expression du PD-L1 constitue une lacune, étant donné que les hypothèses principales sont testées dans la sous-population PD-L1 ≥ 1 %.
- Les sujets ont été répartis dans chacun des groupes par la technique de minimisation dynamique. Il s'agit d'une méthode de randomisation déterministe, ce qui peut entraîner un biais de sélection. Le risque de biais est toutefois atténué par la réalisation d'un test de re-randomisation. Les résultats de ce test étaient cohérents avec l'analyse principale, ce qui est rassurant.
- Les risques de biais de performance et d'attrition sont jugés faibles. L'étude comporte un nombre suffisant de sujets, les caractéristiques des patients sont détaillées et bien réparties entre les groupes, peu de sujets ont été perdus au suivi, peu de déviations majeures au protocole ont été relevées et le pourcentage d'abandons est globalement similaire entre les groupes. De plus, le plan statistique, bien que complexe, est adéquat.
- Le paramètre d'évaluation principal est jugé approprié dans le contexte d'un traitement adjuvant.

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

- Le placebo est un comparateur jugé acceptable en l'absence de traitement standard à ce stade de la maladie. Les patients font généralement l'objet d'une surveillance active.
- Les caractéristiques initiales des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci étaient d'un âge médian de 54 ans et la plupart présentaient un statut de performance selon l'ECOG de 0 (94 %). La majorité des patients étaient atteints d'un mélanome de stade IIIB (46 %) ou IIIC (39 %). Une mutation du gène BRAF était présente chez 43 % des patients, une atteinte ganglionnaire macroscopique chez 66 % et des ulcérations chez 40 %.
- L'expression de PD-L1 est détectée à la surface d'au moins 1 % des cellules tumorales et des cellules immunitaires infiltrant la tumeur chez environ 84 % des patients.
- Selon les experts cliniques consultés, la population étudiée est représentative de celle à traiter au Québec à ce stade de la maladie.

Les résultats de l'analyse intermédiaire réalisée sur la population totale de l'étude démontrent que le pembrolizumab prolonge la survie sans récurrence des patients atteints d'un mélanome de stade III, complètement résecté, comparativement au placebo. Bien que l'ampleur du gain en mois ne puisse être déterminée, car peu d'événements sont survenus dans les deux groupes, la diminution de 43 % du risque de récurrence ou de décès est jugée importante. Il en est de même pour la population PD-L1 ≥ 1 %, chez qui une diminution similaire du risque de récurrence ou de décès est constatée. Notons que les courbes de survie se séparent rapidement à partir de la première évaluation (3 mois) dans les deux populations. Les résultats des analyses de sous-groupes prédéfinis semblent indiquer un bénéfice en faveur du pembrolizumab, sans égard au statut BRAF de la tumeur ni à la proportion de cellules tumorales ou immunitaires infiltrant la tumeur qui expriment PD-L1. Ces sous-analyses sont toutefois exploratoires. En ce qui concerne les paramètres secondaires de la survie sans métastase à distance et de la survie globale, ils n'ont pas été évalués au moment de l'analyse, car les données sont trop immatures.

Des effets indésirables de grade 3 ou plus liés au traitement sont survenus chez 14,7 % des patients traités au pembrolizumab comparativement à 3,4 % de ceux ayant reçu le placebo. Les principaux, avec

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

le pembrolizumab, sont les colites (2,0 % contre 0,2 %) et les hépatites (1,4 % contre 0,2 %). Le pourcentage de sujets ayant cessé le traitement en raison d'effets indésirables lui étant associés est supérieur dans le groupe recevant le pembrolizumab (13 % contre 1,6 %). En somme, la toxicité du pembrolizumab est acceptable et il est généralement bien toléré.

Les résultats de la mise à jour de l'étude, effectuée après un suivi médian de 21,6 mois (EMA), corroborent ceux qui ont été observés lors de l'analyse précédente. Notons que la médiane de la survie sans récurrence n'est toujours pas atteinte dans le groupe pembrolizumab, tandis qu'elle est de 21,7 mois dans le groupe placebo. Le pourcentage de patients sans récurrence à 24 mois est estimé à 67,1 % dans le groupe pembrolizumab et à 48,8 % dans le groupe placebo. L'INESSS juge cette différence importante. Aucune donnée de survie sans métastase ou de survie globale n'est rapportée dans cette mise à jour.

Des données sur la qualité de vie, issues de l'étude KEYNOTE-054, ont été présentées au congrès de l'European Society for Medical Oncology (ESMO), en 2018 (Coens). Le questionnaire utilisé, soit le *Quality-of-Life Questionnaire Core module 30* (QLQ-C30) de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (OERTC), est un outil validé. Notons qu'environ 90 % des sujets ont répondu au questionnaire au début de l'étude; ce pourcentage décroît toutefois au cours de la deuxième année pour atteindre un peu plus de 60 % des sujets évaluable. Il ressort notamment de ces analyses une absence de différence statistiquement significative quant à la variation moyenne du score de santé globale dans le temps, par rapport aux valeurs initiales, dans les deux groupes. De plus, il ne semble pas y avoir de différence de qualité de vie entre les groupes. L'INESSS est d'avis que le pembrolizumab ne semble pas avoir d'effet préjudiciable sur la qualité de vie des patients.

Retraitement au pembrolizumab

Dans la partie 2 de l'étude KEYNOTE-054, les patients avec une récurrence de mélanome survenant plus de 6 mois après avoir complété un an de thérapie adjuvante au pembrolizumab étaient admissibles à un retraitement au pembrolizumab, à raison de 200 mg toutes les 3 semaines, jusqu'à progression ou récurrence du mélanome ou pendant un maximum de 24 mois. Ces données sont attendues vers la fin de l'année 2019. Afin d'étayer le retraitement au pembrolizumab après une récurrence, des données à long terme de l'étude KEYNOTE-006 ont été soumises (Long). Cette étude porte sur une population de patients en première ou deuxième intention de traitement d'un mélanome non résectable ou métastatique (Robert 2014, Robert 2015, Schachter 2017). Sur les 556 patients qui ont reçu du pembrolizumab, 103 (18,5 %) ont complété le traitement de 24 mois. De ce nombre, une progression confirmée de la maladie a été observée chez 14 patients après 45,9 mois de suivi médian. Huit d'entre eux ont été retraités au pembrolizumab : quatre semblent avoir obtenu une seconde réponse, trois une maladie stable et un n'a pas obtenu de bénéfice.

L'INESSS considère ces résultats comme anecdotiques. De plus, ils sont issus d'une population qui n'est pas celle visée par l'indication demandée, soit un retraitement après un traitement adjuvant. Par conséquent, il est impossible de tirer des conclusions de ces données. Les résultats de la partie 2 de l'étude KEYNOTE-054 sont nécessaires.

Perspective du clinicien

Aucune lettre de clinicien n'a été reçue au cours de l'évaluation. Les éléments mentionnés proviennent des cliniciens consultés par l'INESSS.

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

Les cliniciens font remarquer que la majorité des patients atteints d'un mélanome complètement réséqué de stade III récidiveront dans les cinq années suivantes. Jusqu'à récemment, seul l'INF- α était approuvé à ce stade de la maladie. L'usage de ce traitement a toutefois été presque totalement abandonné, car il est très toxique et peu efficace. Les patients sont souvent anxieux lorsqu'ils apprennent qu'aucun traitement permettant de diminuer les risques de récurrence n'est disponible. L'arrivée de molécules efficaces en contexte adjuvant représente une avancée importante dans le traitement du mélanome résécable, car ces traitements sont à visée curative. Une étude d'un niveau de preuve élevé démontre que le pembrolizumab retarde de façon importante les récurrences, comparativement à un placebo, et ce, sans égard au niveau d'expression du PD-L1. Les cliniciens sont d'avis que le PD-L1 est un biomarqueur imparfait dans le mélanome et qu'il ne permet pas de prédire avec certitude la réponse au traitement. Par ailleurs, le pembrolizumab ne semble pas altérer négativement la qualité de vie des patients, ce qui est fondamental pour un traitement adjuvant. Bien que l'on ne sache pas pour l'instant si ce traitement adjuvant pourra allonger la vie des patients, il est plausible qu'il guérisse un plus grand pourcentage de patients que la résection suivie d'une surveillance active.

Les cliniciens soulignent qu'il est difficile de déterminer quel serait le délai maximal pour instaurer un traitement adjuvant après une résection chirurgicale dans le contexte clinique actuel. Ils sont d'avis qu'en l'absence d'autres données, un délai de 12 ou 13 semaines, comme utilisé dans les études cliniques constitue une limite raisonnable.

L'arrivée du pembrolizumab comme traitement adjuvant du mélanome de stade III, complètement réséqué, soulève un questionnement sur la séquence de traitements ultérieure. Aucune donnée permettant de se positionner sur la réexposition au pembrolizumab après un traitement adjuvant n'est actuellement disponible. Selon les cliniciens, les résultats de la partie 2 de l'étude KEYNOTE-054 pourraient permettre de répondre à cette question. D'ici là, seules des conclusions portant sur l'efficacité du pembrolizumab comme traitement adjuvant à la suite d'une résection chirurgicale peuvent être retenues. Dans une perspective de guérison, ils sont d'avis qu'ils ne retraiteraient pas avec un anti-PD-1 un patient qui récidive pendant un traitement au pembrolizumab. Cependant, en l'absence de progression pendant le traitement adjuvant, les cliniciens jugent qu'il est raisonnable d'envisager qu'un traitement subséquent par un agent ciblant la voie de signalisation PD-1 pourrait être efficace au stade avancé non résécable ou métastatique. Dans l'attente de données probantes, il serait pertinent de ne pas empêcher l'usage subséquent d'une immunothérapie ciblant la voie de signalisation PD-1 en contexte de maladie avancée non résécable ou métastatique. Par contre, lorsqu'une récurrence survient pendant le traitement adjuvant, un anti-PD-1 ne devrait pas être administré au stade avancé non résécable ou métastatique.

Perspective du patient

Pendant l'évaluation du pembrolizumab, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de patient ou de groupe de patients.

Besoin de santé

Jusqu'à 70 % des personnes atteintes d'un mélanome de stade III complètement réséqué auront une récurrence de la maladie dans les cinq années suivant le diagnostic. À l'heure actuelle, il n'existe aucun

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

traitement systémique adjuvant standard. L'INF- α est la seule option thérapeutique remboursée, mais son utilisation est limitée en raison de sa très grande toxicité. Ainsi, le besoin de santé des patients est présent, car la plupart ne reçoivent aucun traitement adjuvant. Le pembrolizumab représenterait donc une nouvelle option thérapeutique à visée curative pour le traitement adjuvant du mélanome de stade III, complètement réséqué.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que le pembrolizumab satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement adjuvant du mélanome de stade III, complètement réséqué.

Motifs de la position unanime

- Les données proviennent d'une étude dont le niveau de preuve est élevé et de bonne qualité.
- Le pembrolizumab améliore de façon significative la survie sans récurrence des patients par rapport au placebo.
- Des données à plus long terme sont nécessaires pour évaluer l'effet du pembrolizumab sur le taux de guérison et la survie globale des patients. Toutefois, un bénéfice est plausible par rapport à la surveillance active.
- Le pembrolizumab est généralement bien toléré et il ne semble pas altérer la qualité de vie des patients.
- Les données sur le retraitement issues de l'étude KEYNOTE-006 sont anecdotiques et ne portent pas sur la réexposition après un traitement adjuvant. Il est donc impossible d'en tirer des conclusions. Les données de la partie 2 de l'étude KEYNOTE-054 seront nécessaires pour juger de son efficacité dans ce contexte.
- Dans l'attente des données probantes, il apparaît raisonnable de ne pas empêcher l'usage subséquent d'une immunothérapie ciblant la voie de signalisation PD-1 en contexte de maladie avancée non résecable ou métastatique lorsqu'il y a absence de progression pendant le traitement adjuvant. Par contre, un anti-PD-1 ne devrait pas être administré au stade avancé non résecable ou métastatique lorsqu'une récurrence survient pendant le traitement adjuvant.
- Le pembrolizumab représente une nouvelle option de traitement à un stade de la maladie où aucun traitement avéré efficace n'est disponible. Il pourrait répondre à un besoin clinique chez les patients atteints d'un mélanome de stade III complètement réséqué, mais présentant un risque élevé de récurrence.

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

Le prix soumis des fioles de 50 mg et de 100 mg de pembrolizumab est de 2 200 \$ et de 4 400 \$, respectivement. Le coût d'un traitement de 12 mois (18 doses), à raison d'une dose de 200 mg toutes les 3 semaines, est de 158 400 \$.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse coût-utilité non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a notamment pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental du pembrolizumab

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

comparativement à la surveillance active, pour le traitement adjuvant du mélanome de stade III complètement résecqué. Cette analyse :

- se base sur un modèle de Markov à quatre états de santé, soit la survie sans récurrence de la maladie, la récurrence locorégionale, la récurrence métastatique et le décès;
- porte sur un horizon temporel de 46 ans, ce qui correspond à un horizon à vie étant donné l'âge initial des patients à l'entrée du modèle (54 ans);
- s'appuie entre autres sur les données d'efficacité et d'innocuité de l'étude KEYNOTE-054, d'une base de données américaine en situation de vie réelle et, pour les traitements subséquents, d'une méta-analyse en réseau non publiée. Les données sont extrapolées sur l'horizon temporel à l'aide de différents modèles paramétriques;
- intègre des valeurs d'utilité estimées à partir des données de qualité de vie tirées de l'étude KEYNOTE-054, obtenues avec l'*EuroQoL Group 5-Dimension Self-Report Questionnaire*;
- est réalisée selon une perspective du système public de santé et de services sociaux dans laquelle sont considérés les coûts d'acquisition des médicaments et de leur administration, du suivi médical, des traitements subséquents, de la prise en charge de la maladie et des effets indésirables.

Selon le fabricant, le ratio coût-utilité incrémental du pembrolizumab s'établit à ■■■ \$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné), comparativement à la surveillance active. Selon les analyses de sensibilité déterministes effectuées, celui-ci pourrait varier de ■■■ \$/QALY gagné à ■■■ \$/QALY gagné. De plus, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 50 000 \$/QALY gagné et 100 000 \$/QALY gagné est de ■■■ % et ■■■ %, respectivement.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Des éléments ayant un impact sur l'estimation du ratio coût-utilité incrémental ont été relevés et, parmi les modifications apportées, notons les suivantes :

- Horizon temporel : Le fabricant retient un horizon temporel à vie. Cette approche permet généralement de considérer l'ensemble des bénéfices et des coûts pouvant être encourus. Toutefois, faute de données à long terme, trois scénarios avec des horizons temporels plus courts sont testés par l'INESSS. L'horizon de 10 ans est finalement retenu en scénario de base, ce qui restreint la portée de l'extrapolation et l'ampleur de l'incertitude sur les bénéfices à long terme. En retour, l'INESSS est conscient que cette modification ne capture plus l'ensemble des effets et des coûts différentiels.
- Efficacité : Les extrapolations retenues par le fabricant reposent sur des modèles paramétriques. Un modèle différent est retenu par l'INESSS; il génère un gain moins important de survie sans récurrence et de survie globale en faveur du pembrolizumab par rapport à la surveillance active. En effet, les membres CSEMI-CEPO étaient d'avis que, malgré l'absence de données sur la survie globale, un gain est plausible. Bien que l'ampleur de ce gain soit difficilement estimable, il apparaît raisonnable de supposer qu'il serait d'une ampleur comparable à celui précédemment estimé pour le nivolumab lors de son évaluation pharmacoéconomique.
- Traitements subséquents : Le fabricant considère des proportions d'usage de traitements subséquents en s'appuyant sur une étude de marché non publiée. À partir de l'avis des experts consultés en fonction de ce qui est attendu en pratique clinique au Québec, des proportions d'utilisation et des coûts de traitement différents sont retenus par l'INESSS.

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

- Valeurs d'utilité : Celles correspondant à l'état de santé de la récurrence métastatique (préprogression et postprogression) ont été modifiées par celles retenues par l'INESSS antérieurement.

Une limite importante à l'analyse a de plus été relevée. Les probabilités de transition pour certains états de santé, entre autres pour la récurrence locorégionale et la récurrence métastatique, se basent sur un très faible nombre d'événements provenant de l'étude KEYNOTE-054 au moment de l'analyse. L'effet de cette limite sur les résultats est incertain.

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant le pembrolizumab à la surveillance active pour le traitement adjuvant du mélanome de stade III, complètement résecqué

Perspective MSSS	Δ AVG	Δ QALY	Δ Coût (\$)	RCUI (\$/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIO DU FABRICANT				
INESSS				
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES ^a				
1. Horizon temporel				
1a. 5 ans	0,29	0,40	61 918	153 583
1b. 10 ans	1,18	1,26	61 361	48 798
1c. 35 ans	4,47	4,15	72 416	17 452
2. Efficacité	3,19	2,95	96 733	32 796
3. Traitements subséquents	4,79	4,42	76 734	17 366
4. Valeurs d'utilité	4,68	4,24	73 240	17 280
SCÉNARIO DE BASE				
1b+2+3+4	1,01	0,97	93 712	96 555 ^b
BORNE INFÉRIEURE				
1c+2+3+4	3,19	2,87	114 647	40 002
BORNE SUPÉRIEURE				
1a+2+3+4	0,31	0,33	85 889	260 216
ANALYSES DE SENSIBILITÉS PROBABILISTES	La probabilité est de : 15 % que le ratio soit \leq 50 000 \$/QALY gagné et de 55 % qu'il soit \leq 100 000 \$/QALY gagné			

Δ AVG : Différence d'années de vie gagnées; Δ Coût : Différence de coût; Δ QALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; MSSS : Système public de soins de santé et de services sociaux; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental.

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

b La perspective de l'analyse a un impact faible sur les résultats : le RCUI, selon une perspective sociétale, est de 85 050 \$/QALY gagné.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le ratio coût-utilité incrémental le plus vraisemblable est de 96 555 \$/QALY gagné. Selon les analyses de sensibilité déterministes effectuées, il pourrait varier de 40 002 \$/QALY gagné à 260 216 \$/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 50 000 \$/QALY gagné et 100 000 \$/QALY gagné est de 15 % et 55 %, respectivement.

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

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

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire visant le remboursement du pembrolizumab pour le traitement adjuvant du mélanome de stade III complètement résecqué a été soumise par le fabricant. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Incidence annuelle du mélanome	■ cas incidents (pour l'année 2017)	18,5/100 000 personnes
Proportion de mélanomes de stade III lors du diagnostic	■ %	12,7 %
Proportion de mélanomes de stade III avec résection complète	■ %	73,1 %
Prévalence du mélanome	s. o.	0,2298 %
Proportion de mélanomes de stades I ou II lors du diagnostic	s. o.	82,5 %
Probabilité annuelle de mélanomes de stades I ou II évoluant vers un stade III	■ %	1,1 %
Proportion de patients adressés à un oncologue	■ %	s. o.
Proportion de patients qui ne recevront pas de thérapie adjuvante suivant la résection	■ %	Considérée dans les parts de marché
Augmentation annuelle de l'incidence et de la prévalence du mélanome	■ %	2,05 %
Nombre de personnes à traiter (3 ans)	■, ■ et ■	288, 297 et 306
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché actuelles	Études cliniques : ■ % Interféron : ■ % Surveillance active : ■ %	Interféron : 10 % Surveillance active : 90 %
Parts de marché du pembrolizumab (3 ans)	■ %, ■ % et ■ %	70 %, 77,5 % et 85 %
Provenance des parts de marché	Surveillance active	Interféron et surveillance active
Considération des traitements subséquents évités au stade métastatique	Oui	Non
Intégration des patients dans l'analyse	Graduelle pour la première année (considérée dans les parts de marché)	Correction de demi-année
COÛT DES TRAITEMENTS		
Coût moyen par patient avec le pembrolizumab	■ \$	122 896 \$
Coût moyen par patient avec l'interféron	■ \$	23 020 \$

s. o. : Sans objet.

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

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

Selon l'INESSS, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Il a toutefois apporté certaines modifications, notamment en ce qui concerne la prévalence du mélanome. Le fabricant ne considère pas la prévalence de la maladie, mais bien la probabilité que les mélanomes diagnostiqués antérieurement progressent vers le stade III en fonction de l'incidence. Cette méthode a tendance à sous-estimer le nombre de personnes, étant donné qu'une faible proportion (12,7 %) a un cancer de stade III lors du diagnostic. De fait, la majorité des cas sont plutôt ceux évoluant vers le stade III. Cette modification augmente de façon considérable le nombre de personnes à traiter et les coûts.

Cette analyse comporte toutefois une limite. L'usage de thérapies subséquentes en cas de récurrence n'a pas été considéré par l'INESSS. Compte tenu du court temps de suivi et des données incomplètes sur les traitements subséquents de l'étude KEYNOTE-054, il existe une incertitude importante quant aux traitements subséquents qui seraient évités ou retardés après un traitement adjuvant. L'INESSS reconnaît toutefois qu'il est plausible que des traitements soient évités et donc que l'impact budgétaire net estimé sur le budget des établissements de santé puisse être de moindre ampleur que celui présenté.

Impacts budgétaires de l'ajout d'une indication reconnue à Keytruda^{MC} sur la Liste des médicaments – Établissements pour le traitement adjuvant du mélanome de stade III, complètement résequé (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements	12 412 516 \$	26 545 580 \$	30 109 569 \$	69 067 665 \$
Nombre de personnes	202	331	375	692 ^a
IMPACT NET				
Établissements	11 744 936 \$	25 854 980 \$	29 395 949 \$	66 995 865 \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles ^b			50 650 671 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés ^c			108 881 372 \$

- a Le nombre total de personnes est basé sur l'hypothèse selon laquelle certains patients poursuivent leur traitement d'une année à l'autre, selon la correction de demi-année d'introduction des patients dans l'analyse.
- b Les estimations tiennent compte de parts de marché plus faibles pour le pembrolizumab (50 %, 60 % et 70 %).
- c Les estimations tiennent compte de parts de marché plus élevées pour le pembrolizumab (80 %, 85 % et 90 %) ainsi qu'une probabilité annuelle doublée de mélanomes de stade I et II qui évoluent vers un stade III (2,2 %).

Selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels d'environ 67 M\$ pourraient s'ajouter au budget des établissements de santé suivant l'ajout d'une indication reconnue au pembrolizumab. Cette estimation se base sur l'hypothèse selon laquelle 692 patients seraient traités au cours des trois prochaines années.

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

L'ajout d'une indication reconnue au pembrolizumab, dont le coût de traitement par personne est élevé, représente un coût d'opportunité annuel moyen pour le système de santé québécois estimé à 22,3 M\$ pour le traitement de 231 personnes. Afin de mettre en perspective ces coûts et ce qu'ils représentent, voici quelques exemples comparatifs de coûts en soins de santé. Dans un contexte de

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

ressources limitées, ce coût d'opportunité pourrait représenter des sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer afin de permettre l'inscription du médicament. Les établissements ont l'obligation d'atteindre l'équilibre budgétaire. L'ajout de nouvelles indications reconnues à des médicaments onéreux sur la *Liste des médicaments – Établissements* leur impose un fardeau économique qui devient de plus en plus difficile à gérer.

Coût d'opportunité lié à l'ajout d'une indication reconnue au pembrolizumab – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 22 331 955 \$

Comparaison		
Coûts en médicaments		
Traitement adjuvant du mélanome de stade III	96 675 \$ en coût additionnel annuel moyen par patient	231 personnes
Coûts en soins de santé		
Équivalent en nombre d'heures de soins infirmiers à domicile	72 \$/heure	310 166 heures
Équivalent annuel en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	68 841 \$/place	324 places
Équivalent annuel en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	75 000 \$/lit	298 lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	239 \$/jour	93 439 jours

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'ajouter une indication reconnue au pembrolizumab sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement adjuvant du mélanome de stade III, complètement réséqué, si certaines conditions sont remplies.

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

Motifs de la position unanime

- Un gain de survie sans récurrence cliniquement important a été observé par rapport au placebo.
- Des données à plus long terme sont nécessaires pour évaluer l'effet du pembrolizumab sur la survie globale des patients.
- Le pembrolizumab est bien toléré et il ne semble pas altérer la qualité de vie des patients.
- Le pembrolizumab est une nouvelle option de traitement qui pourrait répondre à un besoin de santé chez les patients atteints d'un mélanome de stade III complètement réséqué, présentant un haut risque de récurrence.
- Comparativement à la surveillance active, le ratio coût-utilité différentiel du pembrolizumab est jugé élevé, ce qui en fait une option non efficiente.
- Des coûts supplémentaires de 67 M\$ sur le budget des établissements de santé sont attendus au cours des trois années suivant l'ajout de cette indication reconnue.

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

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement du pembrolizumab pour le traitement adjuvant du mélanome constitue une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation est encadrée afin d'en assurer un usage optimal et si le fabricant participe à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Le pembrolizumab a fait l'objet d'ententes d'inscription pour d'autres indications. Tout rabais ou ristourne qui s'appliquerait à ce produit, dans le cadre de l'indication faisant l'objet de cet avis, réduirait le ratio coût-utilité incrémental ainsi que l'impact budgétaire net.
- À partir des analyses soumises, chaque baisse de 1 % du prix du pembrolizumab réduit d'environ 1 382 \$/QALY gagné le ratio coût-utilité incrémental et de 690 677 \$ l'impact budgétaire net sur trois ans.
- Bien que l'indication octroyée par Santé Canada recommande une dose de 200 mg par cycle de 3 semaines de traitement, l'INESSS reconnaît qu'en pratique, et comme il a été démontré dans d'autres indications, certains patients pourraient recevoir une dose de pembrolizumab en fonction de leur poids corporel (2 mg/kg), et ce, jusqu'à un maximum de 200 mg. À titre informatif, l'INESSS a réalisé une analyse pharmacoéconomique additionnelle qui tient compte de cette précédente posologie et d'un poids moyen de 70 kg. Le ratio pharmacoéconomique ainsi calculé est de 55 095 \$/QALY gagné. De plus, la considération de cette posologie en fonction du poids corporel du patient a pour effet de réduire l'impact budgétaire net sur trois ans, lequel sera alors d'environ 46,3 M\$ pour les établissements de santé.
- L'association dabrafénib/tramétinib et le nivolumab ont fait l'objet de recommandations de l'INESSS pour des indications comparables. Advenant leur remboursement, ces médicaments deviendraient les meilleurs comparateurs du pembrolizumab. En ce qui concerne l'impact budgétaire, le marché dans les trois premières années se comporterait différemment suivant l'ajout d'indications à ces médicaments. En tenant compte des avantages et des inconvénients propres à chacun de ces médicaments, les experts consultés sont d'avis que le marché spécifique au traitement adjuvant du mélanome de stade III, exprimant une mutation V600 du gène BRAF, serait partagé entre les trois options de traitement de façon relativement équivalente. De plus, chez les patients sans mutation du gène BRAF, l'utilisation du nivolumab et du pembrolizumab serait relativement équivalente, sauf pour les patients ayant un mélanome de stade IV résecable qui recevront exclusivement du nivolumab. L'impact budgétaire total net du traitement adjuvant du mélanome de stade III et IV après résection complète chez 640 patients sur 3 ans serait d'environ 48,5 M\$ pour le budget des établissements de santé (20,1 M\$ pour le nivolumab et 28,4 M\$ pour le pembrolizumab) et d'environ 5,8 M\$ pour le budget de la RAMQ (dabrafénib/tramétinib).

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Apalla Z, Lallas A, Sotiriou E, et coll.** Epidemiological trends in skin cancer. *Dermatol Pract Concept* 2017;7(2):1-6.
- **Coens C, Bottomley A, Blank CU, et coll.** Health-related quality-of-life for pembrolizumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma: results from the EORTC 1325-MG/Keynote 054 trial – an international randomized double-blind phase 3 trial. [1278P]. Affiche présentée au congrès annuel de l'European Society for Medical Oncology (ESMO), 2018; 19 au 23 octobre, Munich, Allemagne.

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

- **Comité consultatif de la Société canadienne du cancer:** Statistiques canadiennes sur le cancer, 2017. Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer; 2017.
- **Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, et coll.** Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma. *N Engl J Med* 2018;378(19):1789-1801.
- **European Medicines Agency.** Variation assessment report for pembrolizumab (Keytruda). EMEA/H/C/003820/II/0047. 18 octobre 2018. Disponible à : <http://www.ema.europa.eu>.
- **Long G, Schachter J, Ribas A, et coll.** 4-years survival and outcomes after cessation of pembrolizumab after 2 years in patients with ipilimumab-naïve advanced melanoma in KEYNOTE-006. [Abstract 9503]. Présentation orale au congrès annuel de l'American Society for Clinical Oncology (ASCO), 2018; 1 au 5 juin, Chicago, Illinois, USA.
- **Noone AM, Howlader N, Krapcho M, et coll.** SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015, National Cancer Institute. Bethesda, MD. Disponible à : https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/. Avril 2018.
- **Robert C, Ribas A, Wolchok JD, et coll.** Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomized dose-comparison cohort of a phase 1 trial. *Lancet* 2014;384:1109-17.
- **Robert C, Schachter J, Long GV, et coll.** Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2015;372(26):2521-32.
- **Romano E, Scordo M, Dusza SW, et coll.** Site and timing of first relapse in stage III melanoma patients: implications for follow-up guidelines. *J Clin Oncol* 2010;28(18):3042-7.
- **Schachter J, Ribas A, Long GV, et coll.** Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet* 2017;390(10105):1853-62.

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

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

MÉDICAMENTS D'EXCEPTION – Oncologie

Avis transmis à la ministre en mai 2019

Cet avis à la ministre porte sur la réévaluation des indications reconnues pour le paiement et des critères d'utilisation de certains médicaments anticancéreux inscrits aux listes des médicaments. L'objectif de cette réévaluation est d'assurer d'une concordance entre les indications reconnues, d'harmoniser leur libellé afin d'en diminuer la lourdeur administrative et dans la mesure du possible, de se rapprocher de la pratique clinique en tenant compte des données probantes disponibles.

Médicaments d'exception concernés

Dénomination commune	Marque de commerce	Fabricant	Liste des médicaments	
			Régime général	Établissements
Abiratérone (acétate d')	Zytiga ^{MC}	Janss. Inc	✓	✓
Afatinib (dimaléate d')	Giotrif ^{MC}	Bo. Ing.	✓	✓
Alectinib (chlorhydrate d')	Alecensaro ^{MC}	Roche	✓	✓
Atézolizumab	Tecentriq ^{MC}	Roche		✓
Axitinib	Inlyta ^{MC}	Pfizer	✓	✓
Bevacizumab	Avastin ^{MC}	Roche		✓
Bortézomib	Velcade ^{MC} et versions génériques	Janss. Inc et autres		✓
Brentuximab védotine	Adcetris ^{MC}	SeattleGen		✓
Cabazitaxel	Jevtana ^{MC}	SanofiAven		✓
Carfilzomib	Kyprolis ^{MC}	Amgen		✓
Céritinib	Zykadia ^{MC}	Novartis	✓	✓
Cétuximab	Erbitux ^{MC}	Lilly		✓
Cobimétinib	Cotellic ^{MC}	Roche	✓	✓
Crizotinib	Xalkori ^{MC}	Pfizer	✓	✓
Dabrafénib (mésylate de)	Tafinlar ^{MC}	Novartis	✓	✓
Daratumumab	Darzalex ^{MC}	Janss. Inc		✓
Dasatinib	Sprycel ^{MC}	B.M.S.	✓	✓
Doxorubicine (chlorhydrate de) liposomes pégylés	Caelyx ^{MC}	Janss. Inc		✓
Enzalutamide	Xtandi ^{MC}	Astellas	✓	✓
Éribuline (mésylate d')	Halaven ^{MC}	Eisai		✓
Erlotinib (chlorhydrate d')	Tarceva ^{MC} et versions génériques	Roche et autres	✓	✓
Évérolimus	Afinitor ^{MC}	Novartis	✓	✓
Géfitinib	Iressa ^{MC} et version générique	AZC et autre	✓	✓
Ibrutinib	Imbruvica ^{MC}	Janss. Inc	✓	✓
Idélalisib	Zydelig ^{MC}	Gilead	✓	✓
Imatinib (mésylate d')	Gleevec ^{MC} et versions génériques	Novartis et autres	✓	✓

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

Imatinib (mésylate d') – tumeur stromale gastro-intestinale	Gleevec ^{MC}	Novartis	✓	✓
Ipilimumab	Yervoy ^{MC}	B.M.S.		✓
Lapatinib	Tykerb ^{MC}	Novartis	✓	✓
Lénalidomide	Revlimid ^{MC}	Celgene	✓	✓
Lenvatinib	Lenvima ^{MC}	Eisai	✓	✓
Nilotinib	Tasigna ^{MC}	Novartis	✓	✓
Nivolumab	Opdivo ^{MC}	B.M.S.		✓
Obinutuzumab	Gazyva ^{MC}	Roche		✓
Olaparib	Lynparza ^{MC}	AZC	✓	✓
Osimertinib	Tagrisso ^{MC}	AZC	✓	✓
Paclitaxel en nanoparticules	Abraxane ^{MC}	Celgene		✓
Palbociclib	Ibrance ^{MC}	Pfizer	✓	✓
Panitumumab	Vectibix ^{MC}	Amgen		✓
Pazopanib (chlorhydrate de)	Votrient ^{MC}	Novartis	✓	✓
Pembrolizumab	Keytruda ^{MC}	Merck		✓
Pemetrexed disodique	Alimta ^{MC} et version générique	Lilly et autre		✓
Pertuzumab/trastuzumab	Perjeta ^{MC} et Herceptin ^{MC}	Roche		✓
Pomalidomide	Pomalyst ^{MC}	Celgene	✓	✓
Radium-223 (chlorure de)	Xofigo ^{MC}	Bayer		✓
Ramucirumab	Cyramza ^{MC}	Lilly		✓
Régorafénib (monohydrate de)	Stivarga ^{MC}	Bayer	✓	✓
Rituximab (intraveineux)	Rituxan ^{MC}	Roche		✓
Romidepsine	Istodax ^{MC}	Celgene		✓
Ruxolitinib (phosphate de)	Jakavi ^{MC}	Novartis	✓	✓
Sunitinib (malate de)	Sutent ^{MC}	Pfizer	✓	✓
Témozolomide	Temodal ^{MC} et versions génériques	Merck et autres	✓	✓
Thalidomide	Thalomid ^{MC}	Celgene	✓	✓
Tramétinib	Mekinist ^{MC}	Novartis	✓	✓
Trastuzumab	Herceptin ^{MC}	Roche		✓
Trastuzumab emtansine	Kadcyla ^{MC}	Roche		✓
Vémurafénib	Zelboraf ^{MC}	Roche	✓	✓
Vismodegib	Erivedge ^{MC}	Roche	✓	✓

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

Modification des indications reconnues

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 à la ministre de modifier les indications reconnues des listes des médicaments pour les médicaments ci-haut mentionnés, à l'exception du pemetrexed disodique, pour lequel il est recommandé de retirer ses critères d'utilisation.

Évaluation

CONTEXTE D'ÉVALUATION

À la demande de la Direction générale de cancérologie du ministère de la Santé et des Services sociaux, des travaux de réévaluation de certains médicaments anticancéreux ont été déployés. L'objectif du présent mandat est dans un premier temps de s'assurer d'une concordance entre les indications reconnues pour le paiement lorsqu'une indication pour un médicament réfère à un autre médicament. Dans un deuxième temps, il s'agit d'harmoniser le libellé des indications reconnues selon certains critères afin d'en diminuer la lourdeur administrative et dans la mesure du possible, de se rapprocher de la pratique clinique en tenant compte des données probantes disponibles. Rappelons qu'une indication reconnue favorise l'usage pour lequel l'INESSS en a fait une évaluation; cependant, elle ne constitue pas un guide de pratique.

L'harmonisation des indications reconnues a été réalisée à la suite d'une évaluation dans laquelle les éléments suivants ont notamment été pris en considération. Les modifications ci-dessous sont envisagées, mais recommandées seulement lorsqu'elles sont jugées adéquates et pertinentes :

- Retirer la mention de la dose maximale lorsque non sujette à un usage inapproprié. Conserver une période maximale de traitement ou un nombre de cycles maximal le cas échéant.
- Retirer la définition des critères de réponse.
- Retirer l'exigence du maintien de l'ECOG lors du renouvellement.
- S'assurer d'une durée d'autorisation minimale de 4 mois pour les médicaments inscrits sur la *Liste des médicaments* afin de favoriser la gestion administrative des renouvellements d'autorisation par la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ).
- Remplacer le nom d'un médicament par celui de sa classe pharmacologique.
- Assurer une concordance entre l'indication reconnue de l'INESSS et celle de Santé Canada, suivant une mise à jour de cette dernière.
- Uniformiser le vocabulaire utilisé.

Ces modifications favoriseraient, entre autres, l'accès à ces médicaments pour les patients, en réduisant la difficulté d'applicabilité des conditions de la circulaire émise le 20 juillet 2016 par le ministère de la Santé et des Services sociaux pour les établissements. Cette circulaire a pour objet de clarifier les « responsabilités des établissements au regard du traitement des demandes de fournir un médicament pour des motifs de nécessité médicale particulière ». Il y est spécifié qu'un établissement ne peut fournir que des médicaments qui apparaissent sur la *Liste des médicaments* dressée à cette fin par la ministre de la Santé et des Services sociaux, après avoir considéré les recommandations formulées par l'INESSS.

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

L'établissement a l'obligation de fournir un médicament inscrit à la *Liste des médicaments – Établissements* à un patient dont la condition correspond aux critères d'utilisation, s'il n'existe pas d'alternative. Les demandes de nécessité médicale particulière pour utiliser ou prescrire d'autres médicaments que ceux inscrits à cette liste doivent être faites au Conseil des médecins, dentistes et pharmaciens (CMDP) de chaque établissement, selon certaines modalités. Avant la publication de cette circulaire, les cliniciens au sein des différentes organisations ont fait usage de médicaments anticancéreux selon diverses indications. Toutefois, certaines de ces indications n'ont pas été évaluées par l'INESSS et, de fait, ne figurent pas aux listes des médicaments. Mentionnons que pour ces médicaments, il est improbable qu'un fabricant dépose une demande de modification d'une indication à l'INESSS.

Dans les présents travaux, des pharmaciens d'établissements spécialisés en oncologie, des médecins spécialistes et des représentants de la RAMQ ont été consultés. Il est à noter qu'un besoin d'une réévaluation plus spécifique et nécessitant des travaux d'envergure a été identifié pour certains médicaments concernés par le présent avis tels le rituximab, le bortézomib, le trastuzumab ainsi que ceux pour lesquels une version générique a été inscrite; pour ceux-ci, les changements proposés sont donc pour l'instant, exclusivement d'ordre administratif.

DESCRIPTION DES MÉDICAMENTS

Tous les médicaments anticancéreux et inscrits à titre de médicament d'exception sur les listes des médicaments ont été répertoriés. Une évaluation de leur utilisation actuelle en clinique, des indications reconnues mises à jour par Santé Canada, des données soumises lors de leur évaluation et des données probantes actuellement disponibles, ont été revisités.

ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS SELON LES CINQ ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI SUR L'INESSS

Les changements proposés aux indications reconnues de chaque médicament sont présentés dans le tableau suivant.

Réévaluation des indications reconnues des médicaments d'exception

Dénomination commune, nom commercial	Indication(s) reconnue(s)
Abiratérone (acétate d'), Zytiga ^{MC}	<p>◆ en association avec la prednisone pour le traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, chez les hommes personnes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • asymptomatiques ou légèrement symptomatiques après l'échec d'un traitement anti-androgénique; et • n'ayant jamais reçu de chimiothérapie à base de docetaxel; et • dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1. <p>La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.</p> <p>Lors des demandes subséquentes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la</p>

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

	<p>maladie. Le statut de performance selon l'ECOG doit demeurer à 0 ou 1.</p> <p>L'autorisation est donnée pour une dose maximale quotidienne d'abiratérone de 1 000 mg.</p> <p>Il est à noter que l'abiratérone n'est pas autorisée à la suite d'un échec avec l'enzalutamide si ce dernier celui-ci a été administré pour le traitement du cancer de la prostate.</p> <p>◆ en association avec la prednisonne pour le traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, chez les hommes personnes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • dont la maladie a progressé pendant ou à la suite d'une chimiothérapie à base de docetaxel à moins d'une contre-indication ou d'une intolérance sérieuse; et • présentant un statut de performance selon l'ECOG de 0 à 2. <p>La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.</p> <p>Lors des demandes subséquentes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie. Le statut de performance selon l'ECOG doit demeurer de 0 à 2.</p> <p>Il est à noter que l'abiratérone n'est pas autorisée à la suite d'un échec avec l'enzalutamide si ce dernier celui-ci a été administré pour le traitement du cancer de la prostate.</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p>Toutefois, l'abiratérone demeure couverte par le Régime général d'assurance médicaments pour les personnes assurées ayant utilisé ce médicament au cours des 3 mois précédant le (date de l'entrée en vigueur de la modification), en autant que le médecin fournisse la preuve d'un effet bénéfique par l'absence de la progression de la maladie et que le statut de performance selon l'ECOG demeure de 0 à 2.</p> </div>
<p>Afatinib (dimaléate d'), Giotrif^{MC}</p>	<p>◆ en monothérapie pour le traitement de première intention des personnes atteintes d'un cancer du poumon non à petites cellules métastatique, présentant une mutation activatrice de la tyrosine kinase de l'EGFR et dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.</p> <p>La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.</p> <p>Lors des demandes subséquentes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie. Le statut de performance selon l'ECOG doit demeurer à 0 ou 1.</p> <p>Les autorisations sont données à raison d'une dose maximale quotidienne de 40 mg.</p>
<p>Alectinib (chlorhydrate d'), Alecensaro^{MC}</p>	<p>◆ en monothérapie, pour le traitement de première intention du cancer du poumon non à petites cellules localement avancé non résecable ou métastatique chez les personnes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • dont la tumeur présente un réarrangement du gène ALK;

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

	<p>et</p> <ul style="list-style-type: none"> • dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2. <p>La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.</p> <p>Lors des demandes pour la poursuite du traitement subséquentes, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie.</p> <p>◆ en monothérapie, pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules au stade stade localement avancé non résecable ou métastatique chez les personnes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • dont la tumeur présente un réarrangement du gène ALK; et • dont le cancer a progressé malgré l'administration du crizotinib, à moins d'une intolérance sérieuse; et • dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2. <p>La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.</p> <p>Lors des demandes pour la poursuite du traitement subséquentes, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie confirmée par imagerie.</p>
Atézolizumab, Tecentriq ^{MC}	<p>◆ en monothérapie, pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules au stade localement avancé ou métastatique chez les personnes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • dont le cancer a progressé malgré l'administration d'une chimiothérapie à base d'un sel de platine. De plus, chez les personnes dont la tumeur présente une mutation activatrice de la tyrosine kinase de l'EGFR ou un réarrangement du gène ALK, le cancer doit également avoir progressé malgré l'administration d'un inhibiteur de la tyrosine kinase de l'EGFR ou de l'ALK; et • dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1; et • dont les métastases au système nerveux central, si présentes, sont traitées et stables. et • dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1. <p>La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.</p> <p>Lors des demandes pour la poursuite du traitement subséquentes, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie selon les critères iRECIST, confirmée par imagerie.</p> <p>Il est à noter que l'atézolizumab n'est pas autorisé à la suite d'un échec avec un anticorps ciblant le PD-1 ou le PD-L1 si celui-ci a été administré pour le traitement du cancer du poumon.</p>

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

<p>Axitinib, Inlyta^{MC}</p>	<ul style="list-style-type: none"> ◆ pour le traitement de deuxième intention d'un adénocarcinome rénal métastatique caractérisé par la présence de cellules claires après échec à un traitement par un inhibiteur de la tyrosine kinase à moins d'une contre-indication ou d'une intolérance sérieuse, chez les personnes dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1. <p>La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois. L'autorisation initiale est pour une durée maximale de 4 mois.</p> <p>Lors des demandes subséquentes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie confirmée par imagerie. Lors des demandes subséquentes, le médecin devra fournir la preuve d'une réponse complète, partielle ou d'une stabilisation de la maladie, confirmée par imagerie dans les 6 semaines avant la fin de l'autorisation en cours. De plus, le statut de performance selon l'ECOG devra demeurer de 0 ou 1. Les autorisations subséquentes seront également pour des durées maximales de 4 mois.</p>
<p>Bevacizumab, Avastin^{MC}</p>	<ul style="list-style-type: none"> ◆ en association avec une chimiothérapie incluant une fluoropyrimidine, pour le traitement de première intention d'un cancer colorectal métastatique, avec une combinaison d'agents de chimiothérapie comportant incluant une fluoropyrimidine, chez les personnes avec un statut de performance selon l'ECOG est ≤ 2 de 0 à 2. <ul style="list-style-type: none"> ● jusqu'à l'évidence d'une progression de la maladie; ou ● jusqu'à l'apparition d'effets indésirables importants. <p>La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.</p> <p>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, confirmée par imagerie.</p> <p>Il est à noter que le bevacizumab ne sera pas autorisé pour un traitement de deuxième intention s'il a été administré pour le traitement de première intention du cancer colorectal. La dose maximale pour le bevacizumab est de 5 mg/kg aux 2 semaines.</p> ◆ pour le traitement de deuxième intention d'un cancer colorectal métastatique, avec une combinaison d'agents de chimiothérapie comportant l'administration d'une fluoropyrimidine et d'oxaliplatine ou d'irinotécan, chez les personnes avec un le statut de performance ECOG est ≤ 2 n'ayant pas reçu de bevacizumab antérieurement. <ul style="list-style-type: none"> ● jusqu'à l'évidence d'une progression de la maladie; ou ● jusqu'à l'apparition d'effets indésirables importants. <p>La dose maximale pour le bevacizumab est de 10 mg/kg aux 2 semaines.</p> ◆ en association avec le paclitaxel, le topotécan ou la doxorubicine liposomale pégylée, pour le traitement du cancer épithélial de l'ovaire, du cancer des trompes de Fallope ou du cancer péritonéal primaire chez les femmes personnes : <ul style="list-style-type: none"> ● dont la maladie a progressé dans les 6 mois suivant la fin d'une chimiothérapie

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

	<p>à base de d'un sels de platine; et</p> <ul style="list-style-type: none"> • présentant une ascite néoplasique symptomatique; et • n'ayant pas reçu plus de 2 protocoles de chimiothérapie, ni de traitement ciblant le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF); et • dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2. <p>La durée maximale de chaque autorisation est de 34 mois.</p> <p>Lors des demandes subséquentes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie. Le statut de performance selon l'ECOG doit demeurer de 0 à 2.</p> <p>Les autorisations sont données pour une dose maximale de bevacizumab de 10 mg/kg au jour 1 de chaque cycle de 14 jours ou de 15 mg/kg au jour 1 de chaque cycle de 21 jours.</p>
Bortézomib, Velcade ^{MC} et versions génériques	<ul style="list-style-type: none"> ◆ pour le traitement d'un myélome multiple, récidivant ou réfractaire aux thérapies conventionnelles, chez les personnes dont le statut de performance selon l'ECOG est ≤ 2 de 0 à 2. ◆ en association avec le melphalan et la prednisone, pour le traitement de première intention du myélome multiple, chez des personnes qui ne sont pas candidates à la greffe de cellules souches.
Brentuximab védotine, Adcetris ^{MC}	<ul style="list-style-type: none"> ◆ en monothérapie pour le traitement des personnes atteintes d'un lymphome anaplasique à grandes cellules systémique après l'échec d'au moins un protocole de poly une chimiothérapie et dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1. <p>La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.</p> <p>Lors des demandes subséquentes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie confirmée par imagerie. Le statut de performance selon l'ECOG doit demeurer à 0 ou 1.</p> <p>La dose maximale pour le brentuximab védotine est de 1,8 mg/kg par cycle de 3 semaines. Les autorisations sont données pour un maximum de 16 cycles de traitement.</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ en monothérapie pour le traitement des personnes atteintes d'un lymphome de Hodgkin après l'échec d'une greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques et dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1. <p>La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.</p> <p>Lors des demandes subséquentes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie confirmée par imagerie. Le statut de performance selon l'ECOG doit demeurer à 0 ou 1.</p>

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

	<p>La dose maximale pour le brentuximab védotine est de 1,8 mg/kg par cycle de 3 semaines. Les autorisations sont données pour un maximum de 16 cycles de traitement.</p> <p>Il est à noter que le brentuximab védotine n'est pas autorisé s'il a déjà été administré pour le traitement du lymphome de Hodgkin.</p>
<p>Cabazitaxel, Jevtana^{MC}</p>	<p>◆ en association avec la prednisonne pour le traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration chez les personnes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • dont la maladie a progressé pendant ou à la suite d'une chimiothérapie à base de docetaxel à moins d'une contre-indication ou d'une intolérance sérieuse; et • dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2. <p>La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.</p> <p>Lors des demandes subséquentes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie.</p> <p>L'autorisation est donnée pour une dose maximale de cabazitaxel de 25 mg/m² toutes les 3 semaines.</p>
<p>Carfilzomib, Kyprolis^{MC}</p>	<p>◆ en association avec la dexaméthasone, pour le traitement du myélome multiple récidivant ou réfractaire chez les personnes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • dont la maladie a progressé à la suite d'un à trois traitements pharmacologiques; et • dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2. <p>La durée maximale de chaque autorisation est de 3 mois.</p> <p>Lors des demandes subséquentes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie, définie par les critères de l'International Myeloma Working Group.</p> <p>La maladie est en progression dès qu'un des éléments suivants est présent :</p> <ul style="list-style-type: none"> • une augmentation ≥ 25 % (par rapport au résultat le plus bas (nadir)) de : <ul style="list-style-type: none"> — la protéine monoclonale sérique (l'augmentation absolue doit être ≥ 5 g/l); ou — la protéine monoclonale urinaire (l'augmentation absolue doit être ≥ 200 mg par 24 heures); ou — la différence entre les chaînes légères libres (l'augmentation absolue doit être ≥ 100 mg/l); ou

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

	<ul style="list-style-type: none"> — des plasmocytes médullaires (l'augmentation absolue doit être $\geq 10\%$); • une augmentation des lésions osseuses ou des plasmocytomes; • l'apparition d'une hypercalcémie définie par une calcémie corrigée $> 2,8$ mmol/l sans autre cause apparente. <p>◆ en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone, pour le traitement du myélome multiple récidivant chez les personnes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • dont la maladie a progressé à la suite d'un à trois traitements pharmacologiques; et • dont la maladie n'est pas réfractaire au à la lénalidomide; et • dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2. <p>La durée maximale de chaque autorisation est de 3 mois.</p> <p>Lors des demandes subséquentes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie définie par les critères de l'International Myeloma Working Group.</p> <p>La maladie est en progression dès qu'un des éléments est présent :</p> <ul style="list-style-type: none"> • une augmentation $\geq 25\%$ (par rapport au résultat le plus bas (nadir)) de : <ul style="list-style-type: none"> — la protéine monoclonale sérique (l'augmentation absolue doit être ≥ 5 g/l); ou — la protéine monoclonale urinaire (l'augmentation absolue doit être ≥ 200 mg par 24 heures); ou — la différence entre les chaînes légères libres (l'augmentation absolue doit être ≥ 100 mg/l); ou — des plasmocytes médullaires (l'augmentation absolue doit être $\geq 10\%$); • une augmentation des lésions osseuses ou des plasmocytomes; • l'apparition d'une hypercalcémie définie par une calcémie corrigée $> 2,8$ mmol/l sans autre cause apparente. <p>Le carfilzomib est administré pour un maximum de 18 cycles de 28 jours. Les autorisations sont données pour un maximum de 18 cycles de traitement.</p>
Céritinib, Zykadia ^{MC}	<p>◆ en monothérapie, pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules au stade localement avancé non résécable ou métastatique chez les personnes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • dont la tumeur présente un réarrangement du gène ALK; et • dont le cancer a progressé malgré l'administration du crizotinib, à moins d'une intolérance sérieuse; 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 et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

	<p>La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.</p> <p>Lors des demandes subséquentes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie confirmée par imagerie.</p> <p>Les autorisations sont données à raison d'une dose maximale quotidienne de 750 mg.</p>
<p>Cétuximab, Erbix^{MC}</p>	<ul style="list-style-type: none"> ◆ en association avec la radiothérapie, en association avec la radiothérapie, pour le traitement initial de première intention, du carcinome épidermoïde localement avancé de la tête et du cou de stade III ou IV, sans évidence en l'absence de métastase lorsque qu'une chimiothérapie à base d'un sel de platine est indiquée, mais ne peut être utilisée en raison d'un ensemble de conditions médicales. ◆ en monothérapie, pour le traitement de troisième intention du cancer colorectal métastatique exprimant l'EGFR chez les personnes : <ul style="list-style-type: none"> • présentant un gène RAS non muté; et • présentant un statut de performance selon l'ECOG de 0 à 2; • réfractaires aux chimiothérapies à base d'irinotécan et d'oxaliplatine et qui ont reçu un traitement par fluoropyrimidine; et • dont le statut de performance selon l'ECOG de 0 à 2. <p>La durée maximale de chaque autorisation initiale de traitement est de 43 mois.</p> <p>Lors des demandes subséquentes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie confirmée par imagerie. Le statut de performance selon l'ECOG doit demeurer de 0 à 2. Les durées de traitement subséquentes sont de 4 mois.</p> <p>La dose maximale pour le cétuximab est de 400 mg/m² la première semaine de traitement et de 250 mg/m² les semaines suivantes.</p> <p>Il est à noter que le cétuximab n'est pas autorisé à la suite d'un échec à si un anticorps anti-EGFR si celui-ci a déjà été administré pour le traitement du cancer colorectal métastatique.</p>
<p>Cobimétinib, Cotellic^{MC}</p>	<ul style="list-style-type: none"> ◆ en association avec le vémurafénib, pour le traitement de première intention ou de deuxième intention à la suite d'un échec à une chimiothérapie cytotoxique ou à une immunothérapie ciblant le PD-1 ou le CTLA-4, d'un mélanome non résecable ou métastatique présentant une mutation BRAF V600, chez les personnes dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1. <p>L'autorisation initiale est pour une durée maximale de 4 mois. La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.</p> <p>Lors des demandes subséquentes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la</p>

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

	<p>maladie confirmée par imagerie ou basée sur l'examen physique. Le statut de performance selon l'ECOG doit demeurer à 0 ou 1. Les autorisations subséquentes sont pour des durées de 4 mois.</p> <p>Les autorisations sont données à raison d'une dose maximale quotidienne de 60 mg pendant 21 jours consécutifs par cycle de 28 jours.</p>
Crizotinib, Xalkori ^{MC}	<p>◆ en monothérapie, pour le traitement de première intention du cancer du poumon non à petites cellules localement avancé ou métastatique chez les personnes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • dont la tumeur présente un réarrangement du gène ALK; et • dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2. <p>La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.</p> <p>Lors des demandes subséquentes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie. Le statut de performance selon l'ECOG doit demeurer de 0 à 2.</p> <p>Les autorisations sont données à raison d'une dose quotidienne maximale de 500 mg.</p> <p>◆ en monothérapie, pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules localement avancé ou métastatique chez les personnes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • dont la tumeur présente un réarrangement du gène ALK; et • dont le cancer a progressé malgré l'administration d'une chimiothérapie de première intention à base de d'un sels de platine, à moins d'une contre-indication ou d'une intolérance sérieuse; et • dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2. <p>La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.</p> <p>Lors des demandes subséquentes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie. Le statut de performance selon l'ECOG doit demeurer de 0 à 2.</p> <p>Les autorisations sont données à raison d'une dose quotidienne maximale de 500 mg.</p>
Dabrafénib (mésylate de), Tafinlar ^{MC}	<p>◆ en monothérapie ou en association avec le tramétinib pour le traitement de première intention ou de deuxième intention à la suite d'un échec à une chimiothérapie cytotoxique ou à une immunothérapie ciblant le PD-1 ou le CTLA-4, d'un mélanome non résecable ou métastatique présentant une mutation BRAF V600, chez les personnes dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.</p> <p>L'autorisation initiale est pour une durée maximale de 4 mois. La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.</p> <p>Lors des demandes subséquentes pour la poursuite du traitement, le médecin devra</p>

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

	<p>fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie confirmée par imagerie ou basée sur l'examen physique. Le statut de performance selon l'ECOG doit demeurer à 0 ou 1. Les autorisations subséquentes sont pour des durées de 4 mois.</p> <p>Les autorisations sont données à raison d'une dose maximale quotidienne de 300 mg.</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ en association avec le tramétinib pour le traitement de première intention ou de deuxième intention à la suite d'un échec à une chimiothérapie cytotoxique ou à une immunothérapie ciblant le PD-1 ou le CTLA-4, d'un mélanome non résecable ou métastatique présentant une mutation BRAF V600, chez les personnes dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1. <p>L'autorisation initiale est pour une durée maximale de 4 mois.</p> <p>Lors des demandes subséquentes, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie confirmée par imagerie ou basée sur l'examen physique. Le statut de performance selon l'ECOG doit demeurer à 0 ou 1.</p> <p>Les autorisations sont données à raison d'une dose maximale quotidienne de 300 mg.</p>
<p>Daratumumab, Darzalex^{MC}</p>	<ul style="list-style-type: none"> ◆ en association avec la lénalidomide et la dexaméthasone, pour le traitement du myélome multiple récidivant ou réfractaire chez les personnes : <ul style="list-style-type: none"> • dont la maladie n'est pas réfractaire à la lénalidomide; et • dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2. <p>La durée maximale de chaque autorisation est de 3 mois.</p> <p>Lors des demandes subséquentes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie, définie par les critères de l'International Myeloma Working Group.</p> <p>La maladie est en progression dès que l'un des éléments suivants est présent :</p> <ul style="list-style-type: none"> • une augmentation $\geq 25\%$ (par rapport au résultat le plus bas (nadir)) de : <ul style="list-style-type: none"> — la protéine monoclonale sérique (l'augmentation absolue doit être ≥ 5 g/l); ou — la protéine monoclonale urinaire (l'augmentation absolue doit être ≥ 200 mg par 24 heures); ou — la différence entre les chaînes légères libres (l'augmentation absolue doit être ≥ 100 mg/l); ou — des plasmocytes médullaires (l'augmentation absolue doit être $\geq 10\%$); • une augmentation des lésions osseuses ou des plasmocytomes;

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

	<ul style="list-style-type: none"> ● l'apparition d'une hypercalcémie définie par une calcémie corrigée > 2,8 mmol/l sans autre cause apparente. <p>Il est à noter que le daratumumab n'est pas autorisé s'il a préalablement été administré pour le traitement du myélome multiple.</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ en association avec le bortézomib et la dexaméthasone, pour le traitement du myélome multiple récidivant ou réfractaire chez les personnes : <ul style="list-style-type: none"> ● dont la maladie n'est pas réfractaire à un inhibiteur du protéasome; et ● dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2. <p>La durée maximale de chaque autorisation est de 3 mois.</p> <p>Lors des demandes subséquentes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie, définie par les critères de l'International Myeloma Working Group.</p> <p>La maladie est en progression dès que l'un des éléments suivants est présent :</p> <ul style="list-style-type: none"> ● une augmentation ≥ 25 % (par rapport au résultat le plus bas (nadir)) de : <ul style="list-style-type: none"> — la protéine monoclonale sérique (l'augmentation absolue doit être ≥ 5 g/l); ou — la protéine monoclonale urinaire (l'augmentation absolue doit être ≥ 200 mg par 24 heures); ou — la différence entre les chaînes légères libres (l'augmentation absolue doit être ≥ 100 mg/l); ou — des plasmocytes médullaires (l'augmentation absolue doit être ≥ 10 %); ● une augmentation des lésions osseuses ou des plasmocytomes; ● l'apparition d'une hypercalcémie définie par une calcémie corrigée > 2,8 mmol/l sans autre cause apparente. <p>Il est à noter que le daratumumab n'est pas autorisé s'il a préalablement été administré pour le traitement du myélome multiple.</p>
Dasatinib, Sprycel ^{MC}	<ul style="list-style-type: none"> ◆ pour le traitement de première intention de la leucémie myéloïde chronique en phase chronique chez les adultes qui présentent une contre-indication sérieuse à l'imatinib et au nilotinib. <p>La durée maximale de chaque autorisation est de 6 mois. Les autorisations seront données à raison d'une dose quotidienne maximale de 100 mg pour une durée maximale de 6 mois.</p> <p>Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'une réponse hématologique. Pour la poursuite du traitement, le médecin</p>

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

	<p>devra fournir la preuve d'une réponse hématologique.</p> <p>Les autorisations sont données à raison d'une dose quotidienne maximale de 100mg.</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ pour le traitement de la leucémie myéloïde chronique en phase chronique chez les adultes : <ul style="list-style-type: none"> • qui présentent un échec ou une réponse sous-optimale à l'imatinib ou au nilotinib; ou • qui présentent une intolérance sérieuse à l'imatinib ou au nilotinib. <p>La durée maximale de chaque autorisation est de 6 mois. Les autorisations seront données à raison d'une dose quotidienne maximale de 140 mg pour une durée maximale de 6 mois.</p> <p>Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'une réponse hématologique. Pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'une réponse hématologique.</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ pour le traitement de la leucémie myéloïde chronique en phase accélérée chez les adultes : <ul style="list-style-type: none"> • qui présentent un échec ou une réponse sous-optimale à l'imatinib; ou • qui présentent une intolérance sérieuse à l'imatinib. <p>La durée maximale de chaque autorisation est de 6 mois. Les autorisations seront données à raison d'une dose quotidienne maximale de 180 mg pour une durée maximale de 6 mois.</p> <p>Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'une réponse hématologique. Pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'une réponse hématologique.</p>
Doxorubicine (chlorhydrate de) liposomes pégylés, Caelyx ^{MC}	<ul style="list-style-type: none"> ◆ pour le traitement du sarcome de Kaposi lié au sida chez les personnes ayant une numération de CD4 <200/mm³ et dont la maladie a évolué malgré un traitement préalable ou qui n'ont pas toléré une chimiothérapie associant au moins deux de ces agents : un alcaloïde du vinca, une anthracycline et la bléomycine. ◆ pour le traitement du cancer avancé de l'ovaire chez les personnes dont la maladie a évolué malgré un traitement de chimiothérapie associant le paclitaxel et le carboplatine ou le cisplatine un sel de platine ou chez celles qui ne l'ont pas tolérée. ◆ pour le traitement des personnes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, d'un cancer des trompes de Fallope ou d'un cancer péritonéal primaire, selon l'indication reconnue pour le bevacizumab.
Enzalutamide, Xtandi ^{MC}	<ul style="list-style-type: none"> ◆ en monothérapie pour le traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration chez les hommes personnes :

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

	<ul style="list-style-type: none"> • dont la maladie a progressé pendant ou à la suite d'une chimiothérapie à base de docetaxel à moins d'une contre-indication ou d'une intolérance sérieuse; • dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2. <p>La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.</p> <p>Lors des demandes subséquentes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie. Le statut de performance selon l'ECOG doit demeurer de 0 à 2.</p> <p>L'autorisation est donnée pour une dose maximale quotidienne d'enzalutamide de 160 mg.</p> <p>Il est à noter que l'enzalutamide n'est pas autorisé à la suite d'un échec avec l'abiratérone si cette dernière a été administrée pour le traitement du cancer de la prostate.</p> <p>◆ en monothérapie pour le traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, chez les hommes personnes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • asymptomatiques ou légèrement symptomatiques après l'échec d'un traitement anti-androgénique; et • n'ayant jamais reçu de chimiothérapie à base de docetaxel; et • dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1. <p>La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.</p> <p>Lors des demandes subséquentes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie. Le statut de performance selon l'ECOG doit demeurer à 0 ou 1.</p> <p>L'autorisation est donnée pour une dose maximale quotidienne d'enzalutamide de 160 mg.</p> <p>Il est à noter que l'enzalutamide n'est pas autorisé à la suite d'un échec avec l'abiratérone si cette dernière a été administrée pour le traitement du cancer de la prostate.</p>
Éribuline (mésylate d'), Halaven ^{MC}	<p>◆ en monothérapie, pour le traitement de troisième intention ou plus du cancer du sein métastatique chez les personnes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • présentant un statut de performance selon l'ECOG de 0 à 2; • ayant progressé malgré l'administration d'une anthracycline et d'une taxane administrées dans le contexte adjuvant ou métastatique, à moins d'une contre-indication à l'un de ces agents; et • dont le statut de performance selon l'ECOG de 0 à 2.

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

	<p>La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.</p> <p>Lors des demandes subséquentes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de la progression de la maladie. Le statut de performance selon l'ECOG doit demeurer de 0 à 2.</p>
<p>Erlotinib (chlorhydrate d'), Tarceva^{MC} et versions génériques</p>	<p>◆ pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules localement avancé ou métastatique chez les personnes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • qui ont eu un échec à une thérapie de première intention et qui ne sont pas éligibles à une autre chimiothérapie, ou qui ont eu un échec à une thérapie de deuxième intention; et • qui ne présentent pas de métastase cérébrale symptomatique; et • dont le statut de performance selon l'ECOG est ≤ 3 de 0 à 3. <p>La durée maximale de chaque autorisation est de trois quatre mois.</p> <p>Lors des demandes subséquentes pour la poursuite du traitement, le médecin doit devra fournir la preuve preuve l'évidence d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie.</p>
<p>Évérolimus, Afinitor^{MC}</p>	<p>◆ pour le traitement de deuxième intention d'un adénocarcinome rénal métastatique caractérisé par la présence de cellules claires après échec à un traitement par un inhibiteur de la tyrosine kinase à moins d'une contre-indication ou d'une intolérance sérieuse, chez les personnes dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.</p> <p>La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois. L'autorisation initiale est pour une durée maximale de 4 mois.</p> <p>Lors des demandes subséquentes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie confirmée par imagerie. Lors des demandes subséquentes, le médecin devra fournir la preuve d'une réponse complète, partielle ou d'une stabilisation de la maladie, confirmée par imagerie dans les 6 semaines avant la fin de l'autorisation en cours. De plus, le statut de performance selon l'ECOG devra demeurer de 0 à 2. Les autorisations subséquentes seront également pour des durées maximales de 4 mois.</p> <p>◆ en association avec l'exémestane, pour le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique, positif pour les récepteurs hormonaux et ne surexprimant pas le récepteur HER2 chez les femmes ménopausées :</p> <ul style="list-style-type: none"> • dont le cancer a progressé malgré l'administration d'un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (anastrozole ou létrozole) administré dans le contexte adjuvant ou métastatique; et • dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2. <p>La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.</p>

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

	<p>Lors des demandes subséquentes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie. Le statut de performance selon l'ECOG doit demeurer de 0 à 2.</p> <p>Les autorisations sont données à raison d'une dose maximale quotidienne de 10 mg.</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ pour le traitement des tumeurs neuroendocrines non fonctionnelles, et bien différenciées du tube digestif ou du poumon, non résecables, à un stade avancé ou métastatique, chez les personnes : <ul style="list-style-type: none"> • dont la maladie a progressé au cours des 6 mois précédents; et • dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1. <p>L'autorisation initiale est pour une durée maximale de 4 mois.</p> <p>Lors des demandes subséquentes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie confirmée par imagerie. Le statut de performance selon l'ECOG doit demeurer à 0 ou 1. Les autorisations subséquentes sont pour des durées de 6 mois.</p> <p>Les autorisations sont données à raison d'une dose maximale quotidienne de 10 mg.</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ pour le traitement des tumeurs neuroendocrines pancréatiques bien ou modérément différenciées, non résecables et évolutives, à un stade avancé ou métastatique, chez les personnes dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2. <p>L'autorisation initiale est pour une durée maximale de 4 mois.</p> <p>Lors des demandes subséquentes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie confirmée par imagerie. Le statut de performance selon l'ECOG doit demeurer de 0 à 2. Les autorisations subséquentes sont pour des durées de 6 mois.</p> <p>Les autorisations sont données à raison d'une dose quotidienne maximale de 10 mg.</p> <p>Il est à noter que l'évérolimus n'est pas autorisé en association avec le sunitinib, ni à la suite d'un échec avec le sunitinib si ce dernier celui-ci a été administré pour le traitement de cette condition tumeurs neuroendocrines pancréatiques.</p>
Géfitinib, Iressa ^{MC} et version générique	<ul style="list-style-type: none"> ◆ pour le traitement de première intention des personnes atteintes d'un cancer du poumon non à petites cellules localement avancé ou métastatique, présentant une mutation activatrice de la tyrosine kinase de l'EGFR et dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2. <p>L'autorisation initiale est pour une durée maximale de 4 mois. La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois</p> <p>Lors des demandes subséquentes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir l'évidence d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie. Les autorisations subséquentes seront également pour des durées</p>

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

<p>Ibrutinib, Imbruvica^{MC}</p>	<p>maximales de 4 mois.</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ pour le traitement de première intention de la leucémie lymphoïde chronique chez les personnes présentant une délétion 17p : <ul style="list-style-type: none"> • symptomatiques et nécessitant un traitement; et • dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1. <p>La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.</p> <p>Lors des demandes subséquentes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie. Le statut de performance selon l'ECOG doit demeurer à 0 ou 1.</p> <p>L'autorisation est donnée pour une dose maximale quotidienne de 420 mg.</p> ◆ en monothérapie, pour le traitement de première intention de la leucémie lymphoïde chronique symptomatique chez les personnes ne présentant pas de délétion 17p : <ul style="list-style-type: none"> • qui ne sont pas admissibles à recevoir une chimiothérapie à base de fludarabine en raison d'un état de santé trop précaire, notamment dû à un âge avancé, une fonction rénale altérée ou un score total supérieur ou égal à 6 sur l'échelle Cumulative Illness Rating Scale (CIRS); et • dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2. <p>La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.</p> <p>Lors des demandes subséquentes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie. Le statut de performance selon l'ECOG doit demeurer de 0 à 2.</p> <p>L'autorisation est donnée pour une dose maximale quotidienne de 420 mg.</p> ◆ pour le traitement de deuxième intention ou plus de la leucémie lymphoïde chronique chez les personnes : <ul style="list-style-type: none"> • qui ne sont pas admissibles à recevoir un traitement ou une réadministration d'un traitement contenant un analogue des purines pour l'une des raisons suivantes : <ul style="list-style-type: none"> – état de santé trop précaire notamment en raison d'un âge avancé, d'une fonction rénale altérée ou d'un score total supérieur ou égal à 6 sur l'échelle Cumulative Illness Rating Scale (CIRS)); – intervalle sans progression de moins de 36 mois à la suite d'un traitement combinant la fludarabine et le rituximab; – délétion 17p; – intolérance sérieuse; et • 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 et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

	<p>La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.</p> <p>Lors des demandes subséquentes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie. Le statut de performance selon l'ECOG doit demeurer à 0 ou 1.</p> <p>L'autorisation est donnée pour une dose maximale quotidienne de 420 mg.</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ en monothérapie, pour le traitement du lymphome à cellules du manteau récidivant ou réfractaire, chez les personnes : <ul style="list-style-type: none"> • qui ont reçu au moins un traitement à base de rituximab; et • dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1. <p>La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.</p> <p>Lors des demandes subséquentes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie confirmée par imagerie. Le statut de performance selon l'ECOG doit demeurer à 0 ou 1.</p> <p>L'autorisation est donnée pour une dose maximale quotidienne de 560 mg.</p>
<p>Idéalalisib, Zydelig^{MC}</p>	<ul style="list-style-type: none"> ◆ en association avec le rituximab, pour le traitement de deuxième intention ou plus de la leucémie lymphoïde chronique chez les personnes : <ul style="list-style-type: none"> • qui ne sont pas admissibles à recevoir un traitement ou une réadministration d'un traitement contenant incluant un analogue des purines pour l'une des raisons suivantes : <ul style="list-style-type: none"> – état de santé trop précaire notamment en raison d'un âge avancé, d'une fonction rénale altérée ou d'un score total supérieur ou égal à 6 sur l'échelle Cumulative Illness Rating Scale (CIRS); – intervalle sans progression de moins de 36 mois à la suite d'un traitement combinant la fludarabine et le rituximab; – délétion 17p; – intolérance sérieuse; et • dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2. <p>La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.</p> <p>Lors des demandes subséquentes, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie. Le statut de performance selon l'ECOG doit demeurer de 0 à 2.</p> <p>L'autorisation est donnée pour une dose maximale quotidienne de 300 mg. La durée maximale de l'autorisation est de 8 cycles.</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ en monothérapie, pour la poursuite du traitement de deuxième intention ou plus de

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

	<p>la leucémie lymphoïde chronique chez les personnes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • dont la maladie n'a pas progressé pendant ou à la suite d'un traitement de 6 mois 8 cycles combinant l'idélalisib et le rituximab; et • dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2. <p>La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois 6 mois.</p> <p>Lors des demandes subséquentes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie. Le statut de performance selon l'ECOG doit demeurer de 0 à 2.</p> <p>L'autorisation est donnée pour une dose maximale quotidienne de 300 mg.</p>
<p>Imatinib (mésylate d'), Gleevec^{MC} et versions génériques</p>	<ul style="list-style-type: none"> ◆ pour le traitement de la leucémie myéloïde chronique en phase chronique. ◆ pour le traitement de la leucémie myéloïde chronique en phase blastique ou accélérée. ◆ pour le traitement des adultes atteints de la leucémie lymphoblastique aiguë avec chromosome de Philadelphie positif, réfractaire ou récidivante et chez qui une transplantation de cellules souches est prévisible. <p>La durée maximale de chaque autorisation est de trois 4 mois.</p> <p>Lors des demandes subséquentes pour la poursuite du traitement, le médecin doit devra fournir la preuve l'évidence d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie d'une réponse hématologique.</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ pour le traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë, nouvellement diagnostiquée chez un adulte, avec chromosome Philadelphie positif : <ul style="list-style-type: none"> • combiné à une chimiothérapie parentérale, soit durant les phases d'induction et de consolidation; ou • après une chimiothérapie parentérale, soit durant la phase de maintien. <p>Les autorisations sont accordées pour une dose maximale de 600 mg par jour.</p> <p>La durée maximale de chaque l'autorisation initiale est de 6 six 6 mois.</p> <p>Lors des demandes subséquentes pour la poursuite du traitement, le médecin doit devra fournir la preuve l'évidence d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie d'une réponse hématologique.</p>
<p>Imatinib (mésylate d') – tumeur stromale gastro-intestinale, Gleevec^{MC}</p>	<ul style="list-style-type: none"> ◆ pour le traitement adjuvant d'une tumeur stromale gastro-intestinale avec présence du récepteur Kit (CD117) qui, à la suite d'une résection complète, présente un risque élevé de récurrence. <p>La durée maximale de l'autorisation est de 36 mois, à la dose quotidienne de 400 mg.</p>

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

	<p>◆ pour le traitement d'une tumeur stromale gastro-intestinale inopérable, récidivante ou métastatique avec présence du récepteur c-kit (CD117).</p> <p>La durée maximale de chaque autorisation est de 6 mois.</p> <p>L'autorisation initiale est pour la dose quotidienne de 400 mg pour une durée de 6 mois. Pour les personnes dont la récurrence est apparue pendant un traitement adjuvant avec l'imatinib, l'autorisation initiale pourra être pour une dose quotidienne allant jusqu'à 800 mg.</p> <p>Une autorisation pour une dose quotidienne allant jusqu'à 800 mg pourra être obtenue avec l'évidence d'une progression de la maladie, confirmée par imagerie, après un minimum de 3 mois de traitement à la dose quotidienne de 400 mg.</p> <p>Lors des demandes subséquentes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir l'évidence d'une réponse complète, partielle ou d'une stabilisation de la maladie, confirmée par imagerie.</p> <p>Les autorisations seront données pour des périodes de 6 mois.</p>
Ipilimumab, Yervoy ^{MC}	<p>◆ en monothérapie pour le traitement d'un mélanome non résecable ou métastatique, chez les personnes :</p> <ul style="list-style-type: none"> ● ayant une espérance de vie d'au moins 4 mois; et ● sans métastase cérébrale ou ayant des métastases cérébrales traitées et stables; et ● dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1; et ● ayant déjà reçu au moins une chimiothérapie pour le mélanome avancé ou métastatique ou ayant déjà eu un échec avec un inhibiteur BRAF et présentant une maladie dont la progression est lente. ● dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1. <p>La dose maximale pour l'ipilimumab est de 3 mg/kg toutes les 3 semaines. L'autorisation est donnée pour un maximum de 4 doses. Chaque dose d'ipilimumab est autorisée en l'absence d'une détérioration clinique significative, basée sur l'évaluation de l'état de santé physique général du patient et de son espérance de vie.</p> <p>◆ en monothérapie pour le traitement de première intention d'un mélanome non résecable ou métastatique, chez les personnes :</p> <ul style="list-style-type: none"> ● ayant une espérance de vie d'au moins 4 mois; et ● sans métastase cérébrale ou ayant des métastases cérébrales traitées et stables; et ● 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 et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

	<p>La dose maximale pour l'ipilimumab est de 3 mg/kg toutes les 3 semaines, pour un maximum de 4 doses.</p> <p>Chaque dose d'ipilimumab est autorisée en l'absence d'une détérioration clinique significative, basée sur l'évaluation de l'état de santé physique général du patient et de son espérance de vie.</p>
<p>Lapatinib, Tykerb^{MC}</p>	<ul style="list-style-type: none"> ◆ en association avec un inhibiteur de l'aromatase pour le traitement de première intention des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein métastatique positif pour les récepteurs hormonaux et surexprimant le récepteur HER2 : <ul style="list-style-type: none"> • dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2; et • qui ne peuvent recevoir le trastuzumab en raison d'une fraction d'éjection du ventricule gauche inférieure ou égale à 55 % ou d'une intolérance sérieuse. et • dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2. <p>La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.</p> <p>Lors des demandes subséquentes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de la progression de la maladie. Le statut de performance selon l'ECOG doit demeurer de 0 à 2.</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ pour le traitement du cancer du sein métastatique dont la tumeur surexprime le récepteur HER2, en association avec la capécitabine, chez les femmes personnes présentant un cancer du sein ayant progressé après l'administration d'une taxane et d'une anthracycline, à moins d'une contre-indication à l'un de ces agents. <p>De plus, la maladie doit être en progression malgré un traitement par le trastuzumab administré au stade métastatique, à moins d'une contre-indication. Le statut de performance selon l'ECOG doit être de 0 ou 1.</p> <p>La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.</p> <p>Lors des demandes subséquentes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de la progression de la maladie. Le statut de performance selon l'ECOG doit demeurer à 0 ou 1.</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p>Toutefois, le lapatinib demeure couvert par le régime général d'assurance médicaments pour les personnes assurées ayant utilisé ce médicament au cours des 3 mois précédant le 3 juin 2013, en autant que le médecin fournisse la preuve d'un effet bénéfique par l'absence de la progression de la maladie et que le statut de performance selon l'ECOG demeure à 0 ou 1.</p> </div>
<p>Lénalidomide, Revlimid^{MC}</p>	<ul style="list-style-type: none"> ◆ pour le traitement de l'anémie causée par un syndrome myélodysplasique (SMD) à risque faible ou intermédiaire-1 selon l'IPSS (système international de score d'évaluation du pronostic du SMD) accompagné d'une anomalie cytogénétique 5q de suppression.

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

	<p>L'anémie est ici caractérisée par un taux d'hémoglobine inférieur à 90 g/L ou une dépendance transfusionnelle.</p> <p>À chaque demande, le médecin doit fournir un résultat récent du taux d'hémoglobine de la personne concernée ainsi que l'historique de ses transfusions sanguines des 6 derniers mois.</p> <p>Lors des demandes pour la poursuite du traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> • dans le cas d'une personne avec une dépendance transfusionnelle avant le début du traitement, le médecin doit fournir l'évidence d'un effet bénéfique défini par : <ul style="list-style-type: none"> – une réduction d'au moins 50 % des transfusions sanguines par rapport au début du traitement. • dans le cas d'une personne sans transfusion sanguine au cours des 6 mois précédant le début du traitement, le médecin doit fournir l'évidence d'un effet bénéfique défini par : <ul style="list-style-type: none"> – une hausse du taux d'hémoglobine d'au moins 15 g/L par rapport au taux observé avant le début du traitement; et – le maintien de l'indépendance transfusionnelle. <p>La durée de chaque autorisation est de 6 mois. La dose maximale autorisée est de 10 mg par jour.</p> <p>◆ en association avec la dexaméthasone, pour le traitement de première intention du myélome multiple symptomatique, chez les personnes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • qui ne sont pas candidates à une greffe de cellules souches; et • dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2. <p>La durée maximale de l'autorisation initiale est de 4 mois.</p> <p>Lors des demandes subséquentes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie, définie par les critères de l'International Myeloma Working Group.</p> <p>La maladie est en progression dès qu'un des éléments suivants est présent :</p> <ul style="list-style-type: none"> • une augmentation \geq 25 % (par rapport au résultat le plus bas (nadir)) de : <ul style="list-style-type: none"> — la protéine monoclonale sérique (l'augmentation absolue doit être \geq 5 g/l); ou — la protéine monoclonale urinaire (l'augmentation absolue doit être \geq 200 mg par 24 heures); ou — la différence entre les chaînes légères libres (l'augmentation absolue doit être \geq 100 mg/l);
--	--

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

	<p style="text-align: center;">ou</p> <ul style="list-style-type: none"> — des plasmocytes médullaires (l'augmentation absolue doit être $\geq 10\%$); • une augmentation des lésions osseuses ou des plasmocytomes; • l'apparition d'une hypercalcémie définie par une calcémie corrigée $> 2,8$ mmol/L sans autre cause apparente. <p>La durée maximale des autorisations subséquentes est de 6 mois.</p> <p>◆ en association avec la dexaméthasone, pour le traitement de deuxième intention ou plus du myélome multiple réfractaire ou récidivant chez les personnes dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.</p> <p>La durée maximale de l'autorisation initiale est de 4 mois.</p> <p>Lors des demandes subséquentes pour la poursuite du traitement, le médecin doit fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie, définie par les critères de l'International Myeloma Working group.</p> <p>La maladie est en progression dès qu'un des éléments suivants est présent :</p> <ul style="list-style-type: none"> • une augmentation $\geq 25\%$ (par rapport au résultat le plus bas (nadir)) de: <ul style="list-style-type: none"> — la protéine monoclonale sérique (l'augmentation absolue doit être ≥ 5 g/L); <li style="text-align: center;">ou — la protéine monoclonale urinaire (l'augmentation absolue doit être ≥ 200 mg par 24 heures); <li style="text-align: center;">ou — la différence entre les chaînes légères libres (l'augmentation absolue doit être ≥ 100 mg/L); <li style="text-align: center;">ou — des plasmocytes médullaires (l'augmentation absolue doit être $\geq 10\%$); • une augmentation des lésions osseuses ou des plasmocytomes; • l'apparition d'une hypercalcémie définie par une calcémie corrigée $> 2,8$ mmol/L sans autre cause apparente. <p>La durée maximale des autorisations subséquentes est de 6 mois.</p> <p>Il est à noter que lea lénalidomide ne sera pas autorisée en association avec le bortézomib.</p> <p>◆ pour le traitement des personnes atteintes d'un myélome multiple récidivant, selon l'indication reconnue pour le carfilzomib.</p> <p>La dose quotidienne maximale pour le lénalidomide est de 25 mg, Le traitement est autorisé pour un maximum de 18 cycles.</p> <p>◆ en association avec la dexaméthasone, pour la poursuite du traitement du myélome multiple récidivant chez les personnes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • dont la maladie n'a pas progressé pendant ou à la suite d'un traitement de 18
--	--

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

	<p>cycles combinant le carfilzomib, le lénalidomide et la dexaméthasone; et</p> <ul style="list-style-type: none"> • dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2. <p>La durée maximale de chaque autorisation est de 6 mois.</p> <p>Lors des demandes subséquentes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie définie par les critères de l'International Myeloma Working Group.</p> <p>La maladie est en progression dès qu'un des éléments suivants est présent :</p> <ul style="list-style-type: none"> • une augmentation $\geq 25\%$ (par rapport au résultat le plus bas (nadir)) de : <ul style="list-style-type: none"> la protéine monoclonale sérique (l'augmentation absolue doit être ≥ 5 g/l); ou la protéine monoclonale urinaire (l'augmentation absolue doit être ≥ 200 mg par 24 heures); ou la différence entre les chaînes légères libres (l'augmentation absolue doit être ≥ 100 mg/l); ou des plasmocytes médullaires (l'augmentation absolue doit être $\geq 10\%$); • une augmentation des lésions osseuses ou des plasmocytomes; • l'apparition d'une hypercalcémie définie par une calcémie corrigée $> 2,8$ mmol/l sans autre cause apparente.
Lenvatinib, Lenvima ^{MC}	<ul style="list-style-type: none"> ♦ en monothérapie, pour le traitement du cancer différencié de la thyroïde localement avancé ou métastatique, réfractaire à l'iode radioactif, chez les personnes : <ul style="list-style-type: none"> • dont le cancer a progressé dans les 12 mois précédents l'amorce du lenvatinib; et • dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2. <p>L'autorisation initiale est pour une durée maximale de 4 mois. La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.</p> <p>Lors des demandes subséquentes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie confirmée par imagerie ou basée sur l'examen physique. Le statut de performance selon l'ECOG doit demeurer de 0 à 2. Les autorisations subséquentes sont pour des durées maximales de 4 mois.</p> <p>Les autorisations sont données pour une dose maximale quotidienne de lenvatinib de 24 mg.</p>
Nilotinib, Tasigna ^{MC}	<ul style="list-style-type: none"> ♦ pour le traitement de première intention de la leucémie myéloïde chronique en phase chronique. <p>Les autorisations seront données à raison d'une dose quotidienne maximale de 600 mg pour une durée maximale de 6 mois.</p>

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

	<p>La durée maximale de chaque autorisation est de 6 mois.</p> <p>Lors des demandes P pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'une réponse hématologique.</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ pour le traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique ou en phase accélérée chez les adultes : <ul style="list-style-type: none"> • qui présentent un échec ou une réponse sous-optimale à l'imatinib; ou • qui présentent une intolérance sérieuse à l'imatinib. <p>Les autorisations seront données à raison d'une dose quotidienne maximale de 1 200 mg pour une durée maximale de 6 mois.</p> <p>La durée maximale de chaque autorisation est de 6 mois.</p> <p>Lors des demandes P pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'une réponse hématologique.</p>
<p>Nivolumab, Opdivo^{MC}</p>	<ul style="list-style-type: none"> ◆ en monothérapie, pour le traitement de l'adénocarcinome rénal au stade avancé ou métastatique caractérisé par la présence de cellules claires, chez les personnes : <ul style="list-style-type: none"> • dont le cancer a progressé malgré l'administration d'au moins un traitement anti-angiogénique, et • dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2. <p>La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.</p> <p>Lors des demandes subséquentes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie selon les critères iRECIST, confirmée par imagerie.</p> ◆ en monothérapie pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules au stade localement avancé ou métastatique chez les personnes : <ul style="list-style-type: none"> • dont le cancer a progressé malgré l'administration d'une chimiothérapie à base d'une sels de platine. De plus, chez les personnes dont la tumeur présente une mutation activatrice de la tyrosine kinase de l'EGFR ou un réarrangement du gène ALK, le cancer doit également avoir progressé malgré l'administration d'un inhibiteur de la tyrosine kinase de l'EGFR ou de l'ALK; et • dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1; et • dont les métastases au système nerveux central, si présentes, sont traitées et stables; et • 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 et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

	<p>La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.</p> <p>Lors des demandes subséquentes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie selon les critères iRECIST confirmée par imagerie.</p> <p>Il est à noter que le nivolumab n'est pas autorisé à la suite de l'échec d'un anticorps ciblant le PD-1 ou PD-L1, si celui-ci celui-ci a été administré pour le traitement du cancer du poumon.</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ en monothérapie pour le traitement de première intention d'un mélanome non résecable ou métastatique ne présentant pas de mutation V600 du gène BRAF, chez les personnes dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1. <p>La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.</p> <p>Lors des demandes subséquentes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie selon les critères iRECIST, confirmée par imagerie ou basée sur l'examen physique.</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ pour le traitement du carcinome épidermoïde de la tête et du cou à un stade métastatique ou localement avancé, sans possibilité de traitement local à visée curative, chez les personnes : <ul style="list-style-type: none"> • dont la maladie a progressé pendant ou dans les 6 mois suivant la dernière dose d'une chimiothérapie à base d'un de d'un sels de platine; et • dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1; et • dont les métastases au système nerveux central, si présentes, sont traitées et stables; et • dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1. <p>La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.</p> <p>Lors des demandes subséquentes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie selon les critères iRECIST, confirmée par imagerie.</p>
<p>Obinutuzumab, Gazyva^{MC}</p>	<ul style="list-style-type: none"> ◆ en association avec le chlorambucil, pour le traitement de première intention de la leucémie lymphoïde chronique symptomatique ou de stade C de Binet chez les personnes qui ne sont pas admissibles à recevoir une chimiothérapie à base de fludarabine; et • ayant une espérance de vie de plus de 6 mois. <p>Le traitement doit être arrêté dès la progression de la maladie. Les autorisations sont données à raison d'une dose maximale de 1 000 mg aux jours 1, 2, 8 et 15 du premier</p>

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

	<p>cycle de 28 jours, puis de 1 000 mg le premier jour de chaque cycle de 28 jours suivants, pour une durée maximale de traitement de 6 cycles de traitement.</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ en association avec la bendamustine, pour le traitement du lymphome folliculaire chez les personnes : <ul style="list-style-type: none"> • dont la maladie a progressé pendant ou au cours des 6 mois suivant un traitement à base de rituximab; et • n’ayant jamais reçu de bendamustine ou en ayant reçu il y a plus de 2 ans; et • dont le statut de performance selon l’ECOG est de 0 à 2. <p>Le traitement doit être arrêté dès la progression de la maladie. Les autorisations sont données à raison d’une dose maximale de 1 000 mg aux jours 1, 8 et 15 du premier cycle de 28 jours, puis de 1 000 mg le premier jour de chaque cycle suivant de 28 jours, pour une durée maximale de traitement de 6 cycles de traitement.</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ en monothérapie pour le traitement d’entretien des personnes atteintes d’un lymphome folliculaire ayant répondu à un traitement d’induction avec l’association obinutuzumab/bendamustine. <p>L’autorisation initiale est d’une durée maximale de 12 mois. La durée maximale de chaque autorisation est de 12 mois.</p> <p>Lors de la demande pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d’un effet clinique bénéfique par l’absence de progression de la maladie L’autorisation est également d’une durée maximale de 12 mois.</p> <p>Les autorisations pour le traitement d’entretien sont données pour à raison d’une dose maximale de 1 000 mg tous les 2 mois, pour un traitement d’entretien d’une durée maximale de 2 ans.</p>
Olaparib, Lynparza ^{MC}	<ul style="list-style-type: none"> ◆ pour le traitement d’entretien du cancer épithélial de l’ovaire, du cancer des trompes de Fallope, ou du cancer péritonéal primaire, porteur d’une mutation BRCA1 ou BRCA2 germinale, chez les les femmes personnes : <ul style="list-style-type: none"> • qui ont reçu au moins deux protocoles de chimiothérapies à base de d’un sels de platine; et • dont la maladie a progressé plus de 6 mois suivant la fin de l’avant-dernière chimiothérapie à base de d’un sels de platine; et • qui ont obtenu une réponse tumorale objective à leur dernière chimiothérapie à base de d’un sels de platine; et • dont le statut de performance selon l’ECOG est de 0 ou 1. <p>La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.</p>

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

	<p>Lors des demandes subséquentes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie.</p>
<p>Osimertinib, Tagrisso^{MC}</p>	<p>◆ pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules au stade localement avancé, non résécable ou métastatique, porteur de la mutation T790M de l'EGFR, chez les personnes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • dont la maladie a progressé pendant ou à la suite d'un traitement avec un inhibiteur de la tyrosine kinase de l'EGFR; et • dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1. <p>La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.</p> <p>Lors des demandes subséquentes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie confirmée par imagerie.</p> <p>Les autorisations sont données à raison d'une dose maximale quotidienne de 80 mg.</p>
<p>Paclitaxel en nanoparticules, Abraxane^{MC}</p>	<p>◆ pour le traitement du cancer du sein métastatique chez les femmes personnes présentant une intolérance sérieuse au docetaxel, au paclitaxel conventionnel ou encore aux médicaments utilisés comme prémédication pour ces traitements, et ce, au point de remettre en question l'initiation ou la poursuite du traitement.</p> <p>Le paclitaxel en nanoparticules doit être utilisé à une dose de 260 mg/m² de surface corporelle aux trois semaines.</p> <p>◆ en association avec la gemcitabine, pour le traitement de première intention de l'adénocarcinome métastatique du pancréas, chez les personnes dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.</p> <p>La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.</p> <p>Lors des demandes subséquentes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie. Le statut de performance selon l'ECOG doit demeurer de 0 à 2.</p> <p>La dose maximale pour le paclitaxel en nanoparticules est de 125 mg/m² aux jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de 28 jours.</p>
<p>Palbociclib, Ibrance^{MC}</p>	<p>◆ en association avec un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien, pour le traitement de première intention du cancer du sein au stade localement avancé non résécable ou métastatique, positif pour les récepteurs d'estrogènes hormonaux et ne surexprimant pas le récepteur HER2 chez les femmes ménopausées dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.</p> <p>La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.</p> <p>Lors des demandes subséquentes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie confirmée par imagerie. Le statut de performance selon l'ECOG doit</p>

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

	<p>demeurer de 0 à 2.</p> <p>Les autorisations sont données à raison d'une dose maximale quotidienne de 125 mg pendant trois semaines à toutes les 4 semaines.</p> <p>Il est à noter que le palbociclib n'est pas autorisé en cas de résistance à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien administré dans le contexte néo-adjuvant ou adjuvant du cancer du sein. La résistance est définie par une progression survenant pendant la prise ou au cours des 12 mois suivant la fin de la prise d'un inhibiteur de l'aromatase.</p>
Panitumumab, Vectibix ^{MC}	<p>◆ en monothérapie, pour le traitement de troisième intention du cancer colorectal métastatique exprimant l'EGFR chez les personnes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • présentant un gène RAS non muté; et • présentant un statut de performance selon l'ECOG de 0 à 2; • réfractaires aux chimiothérapies à base d'irinotécan et d'oxaliplatine et qui ont reçu un traitement par fluoropyrimidine. et • dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2. <p>La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois. L'autorisation initiale est pour une durée maximale de 3 4 mois.</p> <p>Lors des demandes subséquentes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie confirmée par imagerie. Le statut de performance selon l'ECOG doit demeurer de 0 à 2. Les autorisations subséquentes sont pour des durées de 4 mois.</p> <p>La dose maximale pour le panitumumab est de 6 mg/kg aux 2 semaines.</p> <p>Il est à noter que le panitumumab n'est pas autorisé à la suite d'un échec à si un anticorps anti-EGFR si celui-ci a déjà été administré pour le traitement du cancer colorectal métastatique.</p> <p>◆ en association avec une combinaison d'agents de chimiothérapie incluant comportant une fluoropyrimidine et l'oxaliplatine ou l'irinotécan, pour le traitement de première intention du cancer colorectal métastatique chez les personnes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • dont la tumeur présente un gène RAS non muté; et • présentant une contre-indication ou une intolérance sérieuse au bevacizumab; et • dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1. <p>La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois. L'autorisation initiale est pour une durée maximale de 3 mois.</p> <p>Lors des demandes subséquentes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie confirmée par imagerie. Le statut de performance selon l'ECOG doit</p>

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

	<p>demeurer à 0 ou 1. Les autorisations subséquentes sont pour des durées de 4 mois.</p> <p>La dose maximale pour le panitumumab est de 6 mg/kg toutes les 2 semaines.</p>
Pazopanib (chlorhydrate de), Votrient ^{MC}	<p>◆ pour le traitement de première intention d'un adénocarcinome rénal métastatique caractérisé par la présence de cellules claires, chez les personnes dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.</p> <p>La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois 18 semaines. L'autorisation initiale est pour une durée maximale de 18 semaines.</p> <p>Lors des demandes subséquentes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie confirmée par imagerie. Lors des demandes subséquentes, le médecin devra fournir la preuve d'une réponse complète, partielle ou d'une stabilisation de la maladie, confirmée par imagerie dans les 6 semaines avant la fin de l'autorisation en cours. De plus, le statut de performance selon l'ECOG devra demeurer de 0 ou 1. Les autorisations subséquentes seront également pour des durées maximales de 18 semaines.</p> <p>Les autorisations sont données à raison d'une dose quotidienne de 800 mg.</p>
Pembrolizumab, Keytruda ^{MC}	<p>◆ en monothérapie, pour le traitement d'un mélanome non résecable ou métastatique, chez les personnes dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1 :</p> <ul style="list-style-type: none"> • en première intention; ou • en deuxième intention ou plus à la suite d'un échec à : <ul style="list-style-type: none"> - une chimiothérapie cytotoxique; ou - l'ipilimumab; ou - un inhibiteur BRAF, en monothérapie ou en association avec un inhibiteur MEK. <p>La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois. L'autorisation initiale est pour une durée maximale de 4 mois.</p> <p>Lors des demandes subséquentes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie selon les critères iRECIST spécifiques aux immunothérapies (Wolchok 2009) confirmée par imagerie ou basée sur l'examen physique. Le statut de performance selon l'ECOG doit demeurer à 0 ou 1. Les autorisations subséquentes sont pour des durées maximales de 4 mois.</p> <p>Les autorisations sont données pour une dose maximale de pembrolizumab de 2 mg/kg toutes les 3 semaines.</p> <p>Il est à noter que le pembrolizumab n'est pas autorisé à la suite d'un échec avec un anticorps ciblant le PD-1 ou le PD-L1 si ce dernier celui-ci a été administré pour le traitement du mélanome.</p>

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

	<p>◆ en monothérapie, pour le traitement de première intention du cancer du poumon non à petites cellules au stade métastatique, chez les personnes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • dont la tumeur ne présente pas de mutation activatrice de la tyrosine kinase de l'EGFR ou un réarrangement du gène ALK; et • dont le pourcentage de cellules tumorales exprimant PD-L1 est d'au moins 50 %; et • dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1; et • dont les métastases au système nerveux central, si présentes, sont traitées et stables. <p>La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.</p> <p>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 selon les critères iRECIST, confirmée par imagerie.</p> <p>Les autorisations sont données pour une dose maximale de pembrolizumab de 200 mg toutes les 3 semaines. La durée maximale totale du traitement est de 24 mois.</p> <p>Il est à noter que le pembrolizumab n'est pas autorisé à la suite d'un échec avec un anticorps ciblant le PD-1 ou le PD-L1 si celui-ci a été administré pour le traitement du cancer du poumon.</p> <p>◆ en monothérapie, pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules au stade localement avancé ou métastatique chez les personnes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • dont le cancer a progressé malgré l'administration d'une chimiothérapie à base de d'un sels de platine. De plus, chez les personnes dont la tumeur présente une mutation activatrice de la tyrosine kinase de l'EGFR ou un réarrangement du gène ALK, le cancer doit également avoir progressé malgré l'administration d'un inhibiteur de la tyrosine kinase de l'EGFR ou de l'ALK; et • dont le pourcentage de cellules tumorales exprimant PD-L1 est d'au moins 1 %; et • dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1; et • dont les métastases au système nerveux central, si présentes, sont traitées et stables. <p>La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.</p> <p>Lors des demandes subséquentes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie selon les critères iRECIST, confirmée par imagerie.</p>
--	---

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

	<p>Les autorisations sont données pour une dose maximale de pembrolizumab de 2 mg/kg toutes les 3 semaines. La durée maximale totale du traitement est de 24 mois.</p> <p>Il est à noter que le pembrolizumab n'est pas autorisé à la suite d'un échec avec un anticorps ciblant le PD-1 ou le PD-L1 si celui-ci ce dernier a été administré pour le traitement du cancer du poumon.</p>
<p>Pertuzumab/ trastuzumab, Perjeta^{MC} et Herceptin^{MC}</p>	<p>◆ en association avec le docetaxel une taxane, pour le traitement de première intention du cancer du sein métastatique surexprimant le récepteur HER2, chez les personnes dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.;</p> <p>La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.</p> <p>Lors des demandes subséquentes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie. Le statut de performance selon l'ECOG doit demeurer à 0 ou 1.</p> <p>La dose maximale de pertuzumab est de 840 mg pour le premier cycle de traitement et de 420 mg pour les cycles suivants.</p>
<p>Pomalidomide, Pomalyst^{MC}</p>	<p>◆ en association avec la dexaméthasone, pour le traitement de troisième intention ou plus du myélome multiple chez les personnes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • dont la maladie est réfractaire à la dernière intention de traitement reçue; et • dont la maladie a progressé pendant ou à la suite d'un traitement avec le bortézomib et la lénalidomide, à moins d'une intolérance sérieuse ou d'une contre-indication; et • dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2. <p>La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.</p> <p>Lors des demandes subséquentes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie définie par les critères de l'International Myeloma Working Group (2011). Le statut de performance selon l'ECOG doit demeurer de 0 à 2.</p> <p>La maladie est en progression dès qu'un des éléments est satisfait. La progression de la maladie se définit pour chacun d'eux de la façon suivante :</p> <ul style="list-style-type: none"> • une augmentation ≥ 25 % (par rapport au résultat le plus bas (nadir)) de : <ul style="list-style-type: none"> — la protéine monoclonale sérique (l'augmentation absolue doit être ≥ 5 g/L); — la protéine monoclonale urinaire (l'augmentation absolue doit être ≥ 200 mg par 24 heures); — la différence entre les chaînes légères libres (l'augmentation absolue doit être ≥ 100 mg/L); — des plasmocytes médullaires (l'augmentation absolue doit être ≥ 10 %); <p>Parmi les 4 dosages ci-dessus, le médecin devra fournir le résultat du test qu'il</p>

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

	<p>le plus approprié pour la personne traitée.</p> <ul style="list-style-type: none"> une augmentation des lésions osseuses ou des plasmocytomes; l'apparition d'une hypercalcémie définie par une calcémie corrigée > 2,8 mmol/L sans autre cause apparente. <p>L'autorisation est donnée pour une dose maximale quotidienne de 4 mg.</p> <p>Il est à noter que la pomalidomide ne sera pas autorisée en association avec le bortézomib ou le lénalidomide.</p>
Radium-223 (chlorure de), Xofigo ^{MC}	<p>◆ en monothérapie, pour le traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration chez les hommes personnes :</p> <ul style="list-style-type: none"> qui présentent des métastases osseuses symptomatiques et qui n'ont pas de maladie métastatique viscérale; et dont la maladie a progressé pendant ou à la suite du docetaxel à moins d'une contre-indication ou d'une intolérance sérieuse; et dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2. <p>Le traitement doit être arrêté dès la progression de la maladie. L'autorisation est donnée pour une dose maximale de 50 kBq/kg par injection et pour un maximum de 6 injections.</p>
Ramucirumab, Cyramza ^{MC}	<p>◆ en association avec le paclitaxel pour le traitement du cancer gastrique ou de l'adénocarcinome de la jonction gastro-oesophagienne à un stade avancé ou métastatique chez les personnes :</p> <ul style="list-style-type: none"> dont la maladie a progressé pendant ou à la suite d'une chimiothérapie à base de d'un sels de platine et de d'une fluoropyrimidine; et dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1. <p>La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.</p> <p>Lors des demandes subséquentes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie. Le statut de performance selon l'ECOG doit demeurer de 0 à 2.</p> <p>Les autorisations sont données pour une dose maximale de ramucirumab de 8 mg/kg aux jours 1 et 15 de chaque cycle de 28 jours.</p>
Régorafénib (monohydrate de), Stivarga ^{MC}	<p>◆ en monothérapie pour le traitement d'une tumeur stromale gastro-intestinale inopérable, récidivante ou métastatique, chez les personnes :</p> <ul style="list-style-type: none"> dont la maladie a progressé malgré l'administration d'un traitement avec l'imatinib et le sunitinib, à moins d'une intolérance sérieuse ou d'une contre-indication; dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1. <p>La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.</p>

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

	<p>Lors des demandes subséquentes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie. Le statut de performance selon l'ECOG doit demeurer à 0 ou 1.</p> <p>L'autorisation est donnée pour une dose maximale quotidienne de 160 mg.</p>
Rituximab, Rituxan ^{MC} (intraveineux)	<ul style="list-style-type: none"> ◆ pour le traitement des patients atteints d'un lymphome non hodgkinien de type B, CD20 positif, folliculaire ou de faible grade, réfractaire ou récidivant. ◆ pour le traitement d'entretien des personnes atteintes d'un LNH folliculaire ayant répondu à un traitement d'induction, et ce, jusqu'à progression de la maladie ou pour une période maximale de 2 ans. ◆ en association avec la fludarabine et la cyclophosphamide, pour le traitement de première intention de la leucémie lymphoïde chronique à cellules B (LLC-B) de stade B ou C de Binet. <p>Les autorisations pour le rituximab sont données pour un maximum de 6 cycles de traitement. Le rituximab s'administre le premier jour de chaque cycle à la dose de 375 mg/m² pour le premier cycle et de 500 mg/m² pour les cycles suivants.</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ en association avec la fludarabine et la cyclophosphamide, pour le traitement de deuxième intention de la leucémie lymphoïde chronique à cellules B (LLC-B) de stade B ou C de Binet chez les personnes n'ayant jamais fait l'essai d'une chimio-immunothérapie à base de rituximab pour cette maladie. <p>Les autorisations pour le rituximab sont données pour un maximum de 6 cycles de traitement. Le rituximab s'administre le premier jour de chaque cycle à la dose de 375 mg/m² pour le premier cycle et de 500 mg/m² pour les cycles suivants.</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ pour le traitement des personnes atteintes d'une leucémie lymphoïde chronique, selon l'indication reconnue pour l'idélalisib.
Romidepsine, Istodax ^{MC}	<ul style="list-style-type: none"> ◆ en monothérapie pour le traitement du lymphome T périphérique récidivant ou réfractaire, chez les personnes : <ul style="list-style-type: none"> • qui ne sont pas admissibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques au moment de l'amorce du traitement; et • dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2. <p>La première et la deuxième autorisations sont est d'une durée maximale de 2 mois.</p> <p>Lors des demandes Ppour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie selon les critères de l'International Workshop Criteria for response assessment for non-Hodgkin's lymphomas (IWC). Le statut de performance selon l'ECOG doit demeurer de 0 à 2.</p> <p>La deuxième autorisation est d'une durée maximale de 2 mois.</p>

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

	<p>Pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par la présence d'une réponse partielle ou complète selon les critères de l'International Workshop Criteria for response assessment for non-Hodgkin's lymphomas (IWC). Le statut de performance selon l'ECOG doit demeurer de 0 à 2.</p> <p>Les troisième autorisations subséquentes est-sont d'une durée maximale de 4 mois.</p> <p>Pour les autorisations subséquentes, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie selon les critères de l'International Workshop Criteria for response assessment for non-Hodgkin's lymphomas (IWC). Le statut de performance selon l'ECOG doit demeurer de 0 à 2.</p> <p>Pour les autorisations subséquentes, la durée maximale est de 4 mois.</p> <p>La dose maximale pour la romidepsine est de 14 mg/m² aux jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de 28 jours.</p> <p>Il est à noter que la romidepsine n'est pas autorisée à la suite d'un échec avec le brentuximab védotine si ce dernier celui-ci a été administré pour le traitement du lymphome T périphérique.</p>
<p>Ruxolitinib (phosphate de), Jakavi^{MC}</p>	<p>◆ pour le traitement de la splénomégalie associée à la myélofibrose primitive, à la myélofibrose consécutive à une polycythémie vraie ou à une thrombocythémie essentielle, chez les personnes présentant :</p> <ul style="list-style-type: none"> • une rate palpable à 5 cm ou plus sous le rebord costal gauche accompagnée d'une imagerie de base; et • une maladie de risque intermédiaire 2 ou de haut risque selon l'IPSS (système international de score d'évaluation du pronostic); et • un statut de performance selon l'ECOG inférieur ou égal à de 0 à 3. <p>La durée maximale de chaque autorisation est de 6 mois. L'autorisation initiale est pour une durée maximale de 6 mois.</p> <p>Lors des demandes subséquentes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par la réduction importante de la splénomégalie confirmée par imagerie ou par l'examen physique et par l'amélioration de la symptomatologie chez les patients symptomatiques initialement. Les autorisations subséquentes sont pour des durées de 6 mois.</p> <p>Les autorisations sont données à raison d'une dose maximale quotidienne de 50 mg.</p> <p>◆ pour le contrôle de l'hématocrite chez les personnes atteintes d'une polycythémie vraie :</p> <ul style="list-style-type: none"> • dont la maladie est résistante à l'hydroxyurée; 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 et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

	<p>La résistance à l'hydroxyurée est définie, à la suite d'un traitement d'au moins 3 mois à raison d'une dose d'au moins 2 g par jour ou d'au moins 3 mois à la dose maximale efficace qui n'entraîne pas de toxicité hématologique, cutanée ou digestive de grade 3 ou plus, par :</p> <ul style="list-style-type: none"> • le recours à plus d'une phlébotomie sur une période de 3 mois, et ce, afin de maintenir l'hématocrite inférieur à 45 %; ou • un décompte leucocytaire supérieur à $10 \times 10^9/l$ et un décompte plaquettaire supérieur à $400 \times 10^9/l$; ou • une persistance des symptômes associés à une splénomégalie. <p>La première autorisation est d'une durée maximale de 4 mois.</p> <p>Lors de la deuxième demande pour la poursuite du traitement, le médecin doit fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par une réduction du recours à la phlébotomie afin de maintenir l'hématocrite inférieur à 45 %, une amélioration de la thrombocytose et de la leucocytose ou une amélioration des symptômes associés à une splénomégalie. Le statut de performance selon l'ECOG doit demeurer de 0 à 2. La deuxième autorisation est d'une durée maximale de 6 mois.</p> <p>Pour les autorisations subséquentes, le médecin doit fournir la preuve du maintien du bénéfice clinique sur la fréquence du recours à la phlébotomie, les leucocytes et les plaquettes ou les symptômes associés à une splénomégalie. Le statut de performance selon l'ECOG doit demeurer de 0 à 2. Les autorisations subséquentes sont pour des durées maximales de 6 mois.</p> <p>Les autorisations sont données à raison d'une dose maximale quotidienne de 50 mg.</p>
<p>Sunitinib (malate de), Sutent^{MC}</p>	<p>♦ pour le traitement d'une tumeur stromale gastro-intestinale inopérable, récidivante ou métastatique, chez les personnes dont le avec statut de performance selon l'ECOG est ≤ 2 de 0 à 2 :</p> <ul style="list-style-type: none"> • n'ayant pas répondu au traitement par l'imatinib (résistance primaire); ou • dont le cancer a évolué après avoir manifesté une réponse initiale à l'imatinib (résistance secondaire); ou • qui présentent une intolérance sérieuse à l'imatinib. <p>La durée maximale de chaque autorisation est de 6 mois. L'autorisation initiale est pour une durée maximale de 6 mois.</p> <p>Lors des demandes subséquentes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie, l'évidence d'une réponse complète, partielle ou d'une stabilisation de la maladie, confirmée par imagerie. De plus, le statut de performance selon l'ECOG devra demeurer ≤ 2. Les autorisations subséquentes seront également pour des</p>

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

	<p>durées maximales de 6 mois.</p> <p>Les autorisations sont données à raison d'une dose quotidienne de 50 mg pendant 4 semaines à toutes les 6 semaines.</p> <p>◆ pour le traitement de première intention d'un adénocarcinome rénal métastatique caractérisé par la présence de cellules claires, chez les personnes dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.</p> <p>La durée maximale de chaque autorisation est de 3 cycles (18 semaines). L'autorisation initiale est pour une durée maximale de 3 cycles (18 semaines)</p> <p>Lors des demandes subséquentes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie confirmée par imagerie. Lors des demandes subséquentes, le médecin devra fournir l'évidence d'une réponse complète, partielle ou d'une stabilisation de la maladie, confirmée par imagerie dans les 6 semaines avant la fin de l'autorisation en cours. De plus, le statut de performance selon l'ECOG devra demeurer de 0 ou 1. Les autorisations subséquentes seront également pour des durées maximales de 3 cycles (18 semaines).</p> <p>Les autorisations sont données à raison d'une dose quotidienne de 50 mg pendant 4 semaines à toutes les 6 semaines.</p> <p>◆ pour le traitement des tumeurs neuroendocrines pancréatiques bien différenciées, non résécables et évolutives, à un stade avancé ou métastatique chez les personnes présentant un statut de performance selon l'ECOG de 0 ou 1.</p> <p>L'autorisation initiale est pour une durée maximale de 4 mois.</p> <p>Lors des demandes subséquentes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie confirmée par imagerie. Le statut de performance selon l'ECOG doit demeurer à 0 ou 1. Les autorisations subséquentes sont pour des durées de 6 mois.</p> <p>Les autorisations sont données à raison d'une dose maximale quotidienne de 37,5 mg.</p> <p>Il est à noter que le sunitinib n'est pas autorisé en association avec l'évérolimus, ni à la suite d'un échec avec l'évérolimus si ce dernier celui-ci a été administré pour le traitement de cette condition tumeurs neuroendocrines pancréatiques.</p>
<p>Témozolomide, Temodal^{MC} et versions génériques</p>	<p>◆ pour le traitement des personnes atteintes d'un astrocytome anaplasique ou d'un glioblastome multiforme et présentant, après l'administration d'un traitement de première intention, une récurrence ou l'évolution de la maladie.</p> <p>◆ en association avec la radiothérapie, pour le traitement de première intention des personnes atteintes d'un glioblastome multiforme ou d'un astrocytome anaplasique, en association avec la radiothérapie.</p>
<p>Thalidomide, Thalomid^{MC}</p>	<p>◆ en association avec le melphalan et la prednisone, pour le traitement de première intention du myélome multiple, chez des personnes non candidates à la greffe de cellules souches.</p>

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

	<p>La durée maximale de chaque autorisation est de 6 mois. La durée maximale de l'autorisation initiale est de 6 mois.</p> <p>Lors des demandes subséquentes pour la poursuite du traitement, le médecin doit fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie définie par les critères de l'International Myeloma Working Groupe documentée par chacun des 3 éléments suivants. La maladie est en progression dès qu'un des éléments est satisfait. La progression de la maladie se définit pour chacun d'eux de la façon suivante:</p> <ul style="list-style-type: none"> • une augmentation $\geq 25\%$ (par rapport au résultat observé au début du traitement): <ul style="list-style-type: none"> — de la protéine monoclonale sérique (l'augmentation absolue doit être ≥ 5 g/l); — de la protéine monoclonale urinaire (l'augmentation absolue doit être ≥ 200 mg par 24 heures); — de la différence entre les chaînes légères libres (l'augmentation absolue doit être ≥ 100 mg/l); — des plasmocytes médullaires (l'augmentation absolue doit être $\geq 10\%$). <p>Parmi les 4 dosages ci-dessus, le médecin devra fournir le résultat du test qu'il juge le plus approprié pour la personne traitée.</p> <ul style="list-style-type: none"> • une augmentation des lésions osseuses ou des plasmocytomes; • l'apparition d'une hypercalcémie définie par une calcémie corrigée $> 2,8$ mmol/l sans autre cause apparente. <p>La durée maximale des autorisations subséquentes est de 6 mois.</p> <p>Il est à noter que la thalidomide ne sera pas autorisée en association avec le bortézomib.</p>
Tramétinib, Mekinist ^{MC}	<ul style="list-style-type: none"> ◆ en association avec le dabrafénib, pour le traitement de première intention ou de deuxième intention à la suite d'un échec à une chimiothérapie cytotoxique ou à une immunothérapie ciblant le PD-1 ou le CTLA-4, d'un mélanome non résecable ou métastatique présentant une mutation BRAF V600, chez les personnes dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1. <p>La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois. L'autorisation initiale est pour une durée maximale de 4 mois.</p> <p>Lors des demandes subséquentes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie confirmée par imagerie ou basée sur l'examen physique. Le statut de performance selon l'ECOG doit demeurer à 0 ou 1. Les autorisations subséquentes sont pour des durées de 4 mois.</p> <p>Les autorisations sont données à raison d'une dose maximale quotidienne de 2 mg.</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ en monothérapie, pour le traitement de première intention ou de deuxième intention

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

	<p>à la suite d'un échec à une chimiothérapie cytotoxique ou à une immunothérapie ciblant le PD-1 ou le CTLA-4, d'un mélanome non résecable ou métastatique présentant une mutation BRAF V600, chez les personnes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • qui présentent une contre-indication ou une intolérance sérieuse à un inhibiteur BRAF; et • dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1. <p>La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois. L'autorisation initiale est pour une durée maximale de 4 mois.</p> <p>Lors des demandes subséquentes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie confirmée par imagerie ou basée sur l'examen physique. Le statut de performance selon l'ECOG doit demeurer à 0 ou 1. Les autorisations subséquentes sont pour des durées de 4 mois.</p> <p>Les autorisations sont données à raison d'une dose maximale quotidienne de 2 mg.</p> <p>Il est à noter que la prise de tramétinib n'est pas autorisée à la suite d'un échec avec un inhibiteur BRAF si ce dernier celui-ci a été administré pour le traitement de cette condition du mélanome.</p>
Trastuzumab, Herceptin ^{MC}	<ul style="list-style-type: none"> ◆ pour le traitement du cancer du sein métastatique en présence d'un degré élevé de surexpression de la protéine HER2, en association à la chimiothérapie. ◆ pour le traitement adjuvant du cancer du sein invasif complètement résecué, HER-2 positif, chez les femmes personnes : <ul style="list-style-type: none"> • avec une atteinte ganglionnaire ou sans atteinte ganglionnaire mais avec une tumeur d'au moins 1 cm (stade ≥ T1c); et • qui ont une fraction d'éjection du ventricule gauche normale (FEVG ≥ 55 %). <p>Le trastuzumab peut être administré en concomitance ou à la suite d'une chimiothérapie adjuvante reconnue. La durée maximale de traitement est de 52 semaines.</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ en association avec un sel de platine le cisplatine et le 5-fluorouracile une fluoropyrimidine, pour le traitement de première intention des personnes atteintes de cancer gastrique ou de la jonction gastro-oesophagienne, HER2 positif, inopérable, au stade avancé ou métastatique. La surexpression du HER2 de la tumeur est définie par IHC 2+/FISH+ ou IHC 3+.
Trastuzumab emtansine, Kadcyla ^{MC}	<ul style="list-style-type: none"> ◆ en monothérapie, pour le traitement du cancer du sein localement avancé inopérable ou métastatique surexprimant le récepteur HER2, chez les personnes : <ul style="list-style-type: none"> • qui ont déjà reçu un traitement avec le trastuzumab et une taxane, à moins d'une contre-indication ou d'une intolérance sérieuse; et

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

	<ul style="list-style-type: none"> • dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1; • qui ont reçu au moins un traitement antérieur pour un cancer du sein métastatique ou qui ont présenté une récurrence durant le traitement adjuvant ou les 6 mois qui suivent l'arrêt de ce traitement; et • dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1. <p>La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.</p> <p>Lors des demandes subséquentes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie. Le statut de performance selon l'ECOG doit demeurer à 0 ou 1.</p> <p>La dose maximale pour le trastuzumab emtansine est de 3,6 mg/kg par cycle de 3 semaines.</p>
Vémurafénib, Zelboraf ^{MC}	<ul style="list-style-type: none"> ◆ en association avec le cobimétinib, pour le traitement de première intention ou de deuxième intention à la suite d'un échec à une chimiothérapie cytotoxique ou à une immunothérapie ciblant le PD-1 ou le CTLA-4, d'un mélanome non résecable ou métastatique présentant une mutation BRAF V600, chez les personnes dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1. <p>La durée maximale de chaque autorisation est L'autorisation initiale est pour une durée maximale de 4 mois.</p> <p>Lors des demandes subséquentes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie confirmée par imagerie ou basée sur l'examen physique. Le statut de performance selon l'ECOG doit demeurer à 0 ou 1. Les autorisations subséquentes sont pour des durées de 4 mois.</p> <p>Les autorisations sont données à raison d'une dose maximale quotidienne de 1 920 mg.</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ en monothérapie pour le traitement de première intention d'un mélanome non résecable ou métastatique présentant une mutation BRAF V600, chez les personnes dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1 : <ul style="list-style-type: none"> • qui présentent une contre-indication ou une intolérance sérieuse au dabrafénib; ou • qui sont porteuses d'une mutation BRAF V600K. <p>La durée maximale de chaque autorisation est L'autorisation initiale est pour une durée maximale de 4 mois.</p> <p>Lors des demandes subséquentes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie confirmée par imagerie ou basée sur l'examen physique. Le statut de performance selon l'ECOG doit demeurer à 0 ou 1. Les autorisations subséquentes</p>

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

	<p>sont pour des durées de 4 mois.</p> <p>Les autorisations sont données à raison d'une dose maximale quotidienne de 1 920 mg.</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>Toutefois, le vémurafénib demeure couvert par le Régime général d'assurance médicaments pour les personnes assurées ayant utilisé ce médicament au cours des 3 mois précédant le 2 juin 2014, en autant que le médecin fournisse la preuve d'un effet bénéfique par l'absence de la progression de la maladie et que le statut de performance selon l'ECOG demeure à 0 ou 1.</p> </div>
<p>Vismodegib, Erivedge^{MC}</p>	<p>◆ pour le traitement du carcinome basocellulaire au stade localement avancé ou métastatique chez les personnes qui ne sont pas admissibles à la chirurgie ni à la radiothérapie et qui présentent un statut de performance selon l'ECOG de 0 à 2.</p> <p>La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.</p> <p>Lors des demandes subséquentes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie. Le statut de performance selon l'ECOG doit demeurer de 0 à 2.</p> <p>Les autorisations sont données pour une dose maximale quotidienne de vismodegib de 150 mg.</p>

Du point de vue pharmacoéconomique, il est présumé que les modifications proposées n'entraîneraient pas de changement aux constats formulés antérieurement. De plus, ces dernières auraient une incidence neutre sur le budget de la RAMQ et sur celui des établissements de santé.

Au cours des travaux, il est apparu approprié de se questionner sur la pertinence de l'encadrement d'Alimta^{MC} et sa version générique par des critères d'utilisation. Ce médicament est un anticancéreux de la classe des antagonistes des folates. Il est inscrit à la *Liste des Établissements* pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules localement avancé ou métastatique et le traitement du mésothéliome pleural malin. Récemment, une version générique (Taro-Pemetrexed^{MC}) a été inscrite sur la *Liste des médicaments - Établissements* selon les mêmes critères d'utilisation qu'Alimta^{MC}.

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

Réévaluation du pemetrexed

Dénomination commune	Valeur thérapeutique	Autres aspects d'évaluation prévus par la Loi	Constat général
Pemetrexed disodique	<p>Indication reconnue par Santé Canada : Cancer du poumon non à petites cellules et mésothéliome pleural malin</p> <p>Critère actuel en médicament d'exception : Cancer du poumon non à petites cellules et mésothéliome pleural malin</p> <p>Usage clinique actuel : Cancer du poumon non à petites cellules, mésothéliome pleural malin, cancer de l'ovaire et du col de l'utérus (cas rares)</p>	<p>Le coût d'acquisition du pemetrexed a beaucoup diminué (réduction de 97 %) depuis le remboursement d'une version générique. À ce coût, son efficacité ou son incidence budgétaire ne sont plus remise en question.</p> <p>De plus, ce médicament ne comporte pas de risque de mauvais usage.</p>	La restriction de son usage n'est plus justifiée.

Délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis qu'il est raisonnable de modifier les critères d'utilisation des listes des médicaments pour ceux qui sont mentionnés en introduction, à l'exception du pemetrexed disodique, pour lequel il est recommandé de retirer son critère d'utilisation.

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

Motifs de la position unanime

- La majorité des changements proposés sont de nature administrative et ne modifient pas le sens des indications autorisées.
- L'arrivée de nouveaux médicaments modifie la séquence des traitements approuvés antérieurement. Ainsi, il est possible qu'un décalage entre les indications reconnues et l'usage clinique apparaisse au fil du temps. L'INESSS procède à des réévaluations dans un contexte de soins en perpétuelle évolution et il se doit de s'ouvrir à l'évolution de pratiques si celles-ci s'appuient sur des données probantes de bonne qualité.
- Bien que les critères d'utilisation du pemetrexed disodique soient toujours adéquats, leurs retraits n'entraîneraient pas de modification quant à leur usage en pratique clinique.
- L'impact financier des modifications proposées et du retrait des critères du pemetrexed est neutre, considérant qu'il s'agit de coûts déjà engagés. De plus, la disponibilité de versions génériques pour le pemetrexed a contribué à réduire son coût d'acquisition de façon importante, ne remettant plus en question son efficacité.
- La démarche répond aux besoins des patients, notamment en ce qui concerne l'accès équitable aux médicaments requis par leur état de santé dans l'ensemble des établissements de santé.

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

- Les changements proposés faciliteront l'application des conditions de la circulaire ministérielle 2016-07-20 et la gestion des indications reconnues pour le paiement par la RAMQ.
- Dans les établissements, il existe des mécanismes internes pour l'utilisation adéquate et responsable des médicaments très coûteux, car il s'agit d'une préoccupation constante.
- L'INESSS considère qu'il est crucial que les médicaments soient évalués pour leurs différentes indications. Dans le présent contexte, l'adoption d'une approche pragmatique d'évaluation *a posteriori* apparaît raisonnable. Cependant, il s'agit d'une initiative exceptionnelle.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

Au cours des derniers mois, l'INESSS a transmis à la ministre des avis avec une recommandation d'inscription avec conditions, qui incluent des propositions d'indications reconnues. Dans un but de concordance avec les présents travaux, les modifications suivantes devraient être apportées aux indications reconnues qui ont été proposées mais qui ne sont pas en vigueur. Les changements proposés aux indications reconnues de chaque médicament sont présentés dans le tableau suivant.

Réévaluation des indications reconnues des médicaments dont la décision d'inscription de la ministre est à venir

Dénomination commune, nom commercial	Indication(s) reconnue(s)
Apalutamide, Erleada^{MC}	<ul style="list-style-type: none"> ◆ pour le traitement du cancer de la prostate non métastatique résistant à la castration, chez les personnes : <ul style="list-style-type: none"> • à risque élevé de développer des métastases à distance malgré un traitement de privation androgénique. Le risque élevé est défini par un temps de doublement de l'antigène prostatique spécifique inférieur ou égal à 10 mois; et • dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1. <p>La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.</p> <p>Lors des demandes pour la poursuite du traitement subséquentes, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie.</p>
Bevacizumab, Mvasi^{MC}	<ul style="list-style-type: none"> ◆ en association avec une chimiothérapie incluant comportant une fluoropyrimidine, pour le traitement de première intention d'un cancer colorectal métastatique, chez les personnes dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2. <p>La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.</p> <p>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, confirmée par imagerie.</p>

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

	<p>Il est à noter que le bevacizumab ne sera pas autorisé pour un traitement de deuxième intention s'il a été administré pour le traitement de première intention du cancer colorectal.</p>
<p>Cabozantinib, Cabometyx^{MC}</p>	<p>◆ en monothérapie, pour le traitement de l'adénocarcinome rénal localement avancé ou métastatique, caractérisé par la présence de cellules claires, chez les personnes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • dont le cancer a progressé malgré l'administration d'au moins un traitement ciblant le récepteur du VEGF; et • dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1. <p>La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.</p> <p>Lors des demandes pour la poursuite du traitement subséquentes, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie, confirmée par imagerie.</p>
<p>Ipilimumab, Yervoy^{MC}</p>	<p>◆ en association avec le nivolumab, pour le traitement de première intention des personnes atteintes d'un adénocarcinome rénal au stade localement avancé, non résécable ou métastatique, selon l'indication reconnue pour le nivolumab. caractérisé par la présence de cellules claires, chez les personnes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • présentant des facteurs de risque intermédiaire ou de mauvais pronostic; et • dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2. <p>La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.</p> <p>Lors des demandes pour la poursuite du traitement subséquentes, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie, selon les critères iRECIST, confirmée par imagerie.</p> <p>L'autorisation est donnée Les autorisations sont données pour une dose maximale d'ipilimumab de 1 mg/kg toutes les 3 semaines pour 4 doses.</p>
<p>Nivolumab, Opdivo^{MC}</p>	<p>◆ en monothérapie, pour le traitement du lymphome de Hodgkin classique, chez les personnes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • dont la maladie a progressé après une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques; et • dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1. <p>La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.</p> <p>Lors des demandes pour la poursuite du traitement subséquentes, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie confirmée par imagerie.</p> <p>Il est à noter que le nivolumab n'est pas autorisé à la suite, de l'échec avec un</p>

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

	<p>anticorps ciblant le PD-1 ou le PD-L1, si celui-ci ce dernier a été administré pour le traitement du lymphome de Hodgkin.</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ en monothérapie, pour le traitement du lymphome de Hodgkin classique, chez les personnes : <ul style="list-style-type: none"> • dont la maladie a progressé après une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques et un traitement avec le brentuximab védotine; et • dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1. <p>La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.</p> <p>Lors des demandes pour la poursuite du traitement subséquentes, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie confirmée par imagerie.</p> <p>Il est à noter que le nivolumab n'est pas autorisé à la suite de l'échec avec un anticorps ciblant le PD-1 ou le PD-L1, si celui-ci ce dernier a été administré pour le traitement du lymphome de Hodgkin.</p>
<p>Nivolumab, Opdivo^{MC}</p>	<ul style="list-style-type: none"> ◆ en association avec l'ipilimumab, pour le traitement de première intention d'un adénocarcinome rénal au stade localement avancé non résecable ou métastatique, caractérisé par la présence de cellules claires, chez les personnes : <ul style="list-style-type: none"> • présentant des facteurs de risque intermédiaire ou de mauvais pronostic; et • dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2. <p>La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.</p> <p>Lors des demandes pour la poursuite du traitement subséquentes, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie, selon les critères iRECIST, confirmée par imagerie.</p> <p>En association avec l'ipilimumab, les autorisations sont données pour une dose maximale de nivolumab de 3 mg/kg, toutes les 3 semaines pour 4 cycles. Par la suite, en monothérapie, les autorisations sont données pour une dose maximale de 3 mg/kg toutes les 2 semaines.</p>
<p>Obinutuzumab, Gazyva^{MC}</p>	<ul style="list-style-type: none"> ◆ en association avec une chimiothérapie, soit le CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone), le CVP (cyclophosphamide, vincristine et prednisone) ou la bendamustine, pour le traitement d'induction de première intention du lymphome folliculaire à un stade II (tumeur volumineuse ≥ 7 cm), III ou IV chez les personnes dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2. <p>Le traitement doit être arrêté dès la progression de la maladie. Les autorisations sont données à raison d'une dose maximale de 1 000 mg aux jours 1, 8 et 15 du premier cycle, puis au jour 1 de chaque cycle suivant, et ce, pour une durée maximale de traitement de 6 cycles en association avec la bendamustine, de 8 cycles en association avec le CVP ou de 6 cycles en association avec le CHOP suivi de 2 autres cycles avec l'obinutuzumab seul.</p>

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

	<p>◆ en monothérapie pour le traitement d’entretien des personnes atteintes d’un lymphome folliculaire ayant répondu à un traitement d’induction à base d’obinutuzumab.</p> <p>La durée maximale de chaque autorisation est de 12 mois.</p> <p>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.</p> <p>Les autorisations pour le traitement d’entretien sont données est également d’une durée maximale de 12 mois. Les autorisations sont données à raison d’une dose maximale de 1 000 mg tous les 2 mois, pour un traitement d’entretien jusqu’à la progression de la maladie ou jusqu’à pour une durée maximale de 2 ans.</p>
<p>Osimertinib, Tagrisso^{MC}</p>	<p>◆ pour le traitement de première intention des personnes atteintes d’un cancer du poumon non à petites cellules localement avancé non résécable ou métastatique présentant une mutation activatrice de la tyrosine kinase de l’EGFR et dont le statut de performance selon l’ECOG est de 0 à 1.</p> <p>La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.</p> <p>Lors des demandes pour la poursuite du traitement subséquentes, le médecin devra fournir la preuve d’un effet clinique bénéfique par l’absence de progression de la maladie confirmée par imagerie.</p> <p>Les autorisations sont données à raison d’une dose maximale quotidienne de 80 mg.</p>
<p>Pembrolizumab, Keytruda^{MC}</p>	<p>◆ en monothérapie, pour le traitement du carcinome urothélial localement avancé ou métastatique, chez les personnes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • dont le cancer a progressé malgré l’administration d’une chimiothérapie à base d’une sels de platine; si celle-ci a été administrée dans un contexte néoadjuvant ou adjuvant contre un cancer localisé et invasif sur le plan musculaire, la progression devait survenir dans les 12 mois suivant la dernière dose de platine; et • qui n’ont pas reçu plus de deux traitements systémiques pour la maladie avancée; et • dont le statut de performance selon l’ECOG est de 0 à 2. Dans le cas où l’ECOG est de 2, le patient ne doit pas présenter l’un des facteurs de mauvais pronostic suivants : une concentration sérique d’hémoglobine inférieure à 10 g/dl 100 g/L, la présence de métastases hépatiques et une récurrence de la maladie au cours des 3 mois suivant la dernière dose de chimiothérapie. <p>La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.</p>

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

	<p>Lors des demandes pour la poursuite du traitement subséquentes, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie, définie par les critères RECIST, confirmée par imagerie.</p> <p>Les autorisations sont données pour une dose maximale de pembrolizumab de 200 mg toutes les 3 semaines. La durée maximale totale du traitement est de 24 mois.</p> <p>Il est à noter que le pembrolizumab n'est pas autorisé à la suite d'un échec avec un anticorps ciblant le PD-1 ou le PD-L1 si celui-ci ce dernier a été administré pour le traitement du carcinome urothélial.</p>
<p>Ribociclib (succinate de), Kisqali^{MC}</p>	<p>◆ en association avec un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien, pour le traitement de première intention du cancer du sein au stade avancé ou métastatique, positif pour les récepteurs hormonaux et ne surexprimant pas le récepteur HER2 chez les femmes ménopausées dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.</p> <p>La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.</p> <p>Lors des demandes pour la poursuite du traitement subséquentes, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie confirmée par imagerie.</p> <p>Les autorisations sont données pour une dose maximale quotidienne de ribociclib de 600 mg pendant les 21 premiers jours de chaque cycle de 28 jours.</p> <p>Il est à noter que le ribociclib n'est pas autorisé en cas de résistance à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien administré dans le contexte néoadjuvant ou adjuvant du cancer du sein. La résistance est définie par une progression survenant pendant la prise ou au cours des 12 mois suivant la fin de la prise d'un inhibiteur de l'aromatase.</p>
<p>Trifluridine/ tipiracil (chlorhydrate de), Lonsurf^{MC}</p>	<p>◆ en monothérapie, pour le traitement du cancer colorectal métastatique chez les personnes présentant un statut de performance selon l'ECOG de 0 ou 1 ainsi qu'un échec aux thérapies suivantes, à moins d'une de contre-indication ou d'une intolérance sérieuse :</p> <ul style="list-style-type: none"> • une chimiothérapie à base d'irinotécan et d'une fluoropyrimidine; et • une chimiothérapie à base d'oxaliplatine et d'une fluoropyrimidine; et • un traitement incluant comprenant le bevacizumab; et • en présence d'un gène RAS non muté, un traitement incluant le à base de panitumumab ou le de cétuximab. <p>La durée maximale de chaque autorisation est L'autorisation initiale est délivrée pour une durée maximale de 4 mois.</p> <p>Lors des demandes pour la poursuite du traitement subséquentes, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de</p>

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

	progression de la maladie confirmée par imagerie. Les autorisations subséquentes sont délivrées pour des durées maximales de 4 mois.
--	--

PRINCIPALE RÉFÉRENCE UTILISÉE

- **Ministère de la Santé et des Services sociaux.** Normes et pratiques de gestion. Circulaire du 20 juillet 2016 : [En ligne. Page consultée le 9 mars 2019] :
<http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/document/d26ngest.nsf/6bf0324580595c9c8525656b0015cbc3/b2e6e3551c45526f85257ff600491cdb?OpenDocument>.

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

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

OLUMIANT^{MC} – Polyarthrite rhumatoïde (PAR)

Avis transmis au ministre en mai 2019

Marque de commerce : Olumiant

Dénomination commune : Baricitinib

Fabricant : Lilly

Forme : Comprimé

Teneur : 2 mg

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande à la ministre d'inscrire Olumiant^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PAR) modérée ou grave selon l'indication reconnue pour le paiement proposé.

Condition

- Médicament d'exception

Indication reconnue pour le paiement proposée

- ◆ en association avec le méthotrexate, pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérée ou grave, à moins d'intolérance sérieuse ou de contre-indication au méthotrexate.

Lors de l'instauration du traitement ou chez la personne recevant déjà le médicament depuis moins de 5 mois :

- la personne doit avoir, avant le début du traitement, 8 articulations ou plus avec synovite active, et l'un des 5 éléments suivants :
 - un facteur rhumatoïde positif;
 - des érosions au plan radiologique;
 - un score supérieur à 1 au questionnaire d'évaluation de l'état de santé (HAQ);
 - une élévation de la valeur de la protéine C-réactive;
 - une augmentation de la vitesse de sédimentation,et
- la maladie doit être toujours active malgré un traitement avec 2 agents de rémission de la maladie, utilisés en concomitance ou non, pendant au moins 3 mois chacun. L'un des 2 agents doit être le méthotrexate à la dose de 20 mg ou plus par semaine, à moins d'intolérance sérieuse ou de contre-indication à cette dose.

La demande initiale est autorisée pour une période maximale de 5 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 :

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

- une diminution d'au moins 20 % du nombre d'articulations avec synovite active et l'un des 4 éléments suivants :
 - une diminution de 20 % ou plus de la valeur de la protéine C-réactive;
 - une diminution de 20 % ou plus de la vitesse de sédimentation;
 - une diminution de 0,2 du score au HAQ;
 - un retour au travail.

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

Les autorisations pour le baricitinib sont données à raison de 2 mg une fois par jour.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le baricitinib est un inhibiteur sélectif et réversible des enzymes Janus Kinase (JAK) 1 et 2. Il bloque la phosphorylation et l'activation de médiateurs intracellulaires qui interviennent dans la réponse immunitaire et l'inflammation. C'est un agent de rémission modificateur de la maladie (ARMM) qui est indiqué « en association avec le méthotrexate (MTX) pour atténuer les signes et les symptômes de la polyarthrite rhumatoïde modérée ou sévère chez les patients adultes qui ont obtenu une réponse insatisfaisante à un ou plusieurs antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM) ». Plusieurs ARMM sont inscrits sur les listes des médicaments pour le traitement de la PAR. Parmi ceux-ci figurent les ARMM standards tels le méthotrexate (Méthotrexate^{MC} et versions génériques) et la sulfasalazine (version générique). Les ARMM de seconde intention suivants sont inscrits sur les listes, à certaines conditions :

- Les inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale alpha (anti-TNF α), en l'occurrence l'adalimumab (Humira^{MC}), le certolizumab (Cimzia^{MC}), l'étanercept (Brenzys^{MC}, Erelzi^{MC}), le golimumab (Simponi^{MC}) et l'infliximab (Inflectra^{MC}, Remicade^{MC}, Renflexis^{MC});
- Un inhibiteur de l'interleukine-6 (IL-6), le tocilizumab (Actemra^{MC});
- Des agents aux cibles inflammatoires différentes, soit l'abatcept (Orencia^{MC}) et le rituximab (Rituxan^{MC});
- Un inhibiteur de la JAK 1 et 3, le tofacitinib (Xeljanz^{MC}).

Il s'agit de la première évaluation d'Olumiant^{MC} par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, les études RA-BUILD (Dougados 2017), RA-BEACON (Genovese 2016), ainsi que les données préliminaires de l'étude à long terme RA-BEYOND sous la forme d'un abrégé et d'une présentation orale de Smolen (2017) sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. De plus, l'INESSS a apprécié deux méta-analyses en réseau, celle de Bae (2018) ainsi qu'une autre non publiée.

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

Patients présentant une réponse inadéquate à un ARMM standard

L'étude RA-BUILD est un essai multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo, d'une durée de 24 semaines. Il a pour objectif de comparer l'efficacité et l'innocuité du baricitinib à celles du placebo, en association à un ARMM standard. Cet essai a été réalisé sur 684 adultes atteints de PAR active de forme modérée ou grave et ayant une réponse insuffisante à au moins un ARMM standard. Ils devaient présenter notamment au moins six articulations enflées et 6 articulations sensibles ainsi qu'un niveau de protéine C-réactive égal ou supérieur à 3,6 mg/l. Les sujets ont été répartis pour recevoir un placebo ou le baricitinib à la dose de 2 mg ou 4 mg, quotidiennement. À partir de la semaine 16, les sujets qui n'avaient pas obtenu une amélioration d'au moins 20 %, par rapport à la référence quant aux décomptes des articulations sensibles et enflées, pouvaient quitter le groupe dans lequel ils avaient été répartis et recevoir 4 mg de baricitinib en mode ouvert. Le paramètre d'évaluation principal est la proportion de personnes obtenant une réponse ACR20 (critère composite de l'American College of Rheumatology, qui signifie l'amélioration de 20 % des décomptes des articulations enflées et douloureuses, accompagnée d'une telle amélioration dans 3 des 5 autres domaines évalués) à la semaine 12 avec la dose de 4 mg, par rapport au placebo. Le plan statistique permet de contrôler l'inflation du risque alpha pour le paramètre principal ainsi que les paramètres secondaires selon une analyse hiérarchique prédéfinie. Les paramètres secondaires incluent notamment des mesures sur l'activité de la maladie et l'aspect fonctionnel avec le baricitinib 4 mg et 2 mg, comparativement au placebo. Il est à noter que seuls les résultats relatifs à la dose approuvée par Santé Canada, soit 2 mg, sont retenus. Le tableau suivant présente les principaux résultats des paramètres secondaires d'efficacité avec la dose de 2 mg sur la population en intention de traitement modifiée.

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

Principaux résultats de l'étude RA-BUILD (Dougados 2017)

Paramètre d'évaluation ^a	Baricitinib 2 mg ^b (n = 229)	Placebo ^b (n = 228)	Valeur p
RÉSULTATS À LA SEMAINE 12			
ACR20 ^c	66 %	39 %	p ≤ 0,001 ^d
HAQ-DI ^e ≥ 0,22	69 %	54 %	p ≤ 0,001 ^d
DAS28-CRP ^f < 2,6	26 %	9 %	p ≤ 0,001 ^d
SDAI ^g ≤ 3,3	9 %	1 %	p ≤ 0,001
RÉSULTATS À LA SEMAINE 24			
ACR20 ^c	61 %	42 %	p ≤ 0,001 ^h
HAQ-DI ^e ≥ 0,22	64 %	42 %	p ≤ 0,001 ^h
DAS28-CRP ^f < 2,6	31 %	11 %	p ≤ 0,001 ^h
SDAI ^g ≤ 3,3	17 %	4 %	p ≤ 0,001 ^h
Absence de progression radiologique ⁱ	71,6 %	74,2 %	p = n. s.

n. s. : Non significatif.

- a Les résultats avec la dose de 2 mg par jour proviennent de paramètres secondaires, car le paramètre d'évaluation principal cible la dose de 4 mg par jour, dose non recommandée au Canada. Notons toutefois que le résultat sur ce paramètre principal est statistiquement significatif comparativement au placebo. Tous les résultats sont exprimés en proportion de patients qui ont atteint la réponse visée.
- b En association avec un ou plusieurs ARMM standards.
- c La réponse ACR20 est un critère composite de l'American College of Rheumatology. Elle signifie une amélioration de 20 %, des décomptes des articulations enflées et douloureuses, accompagnée d'une telle amélioration dans trois des cinq autres domaines évalués.
- d Le seuil de signification statistique est établi à 4 %.
- e L'HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire - Disability Index*) est une mesure de l'incapacité fonctionnelle. Le Score varie de 0 à 3, 0 correspondant à l'absence d'incapacité. La différence minimale cliniquement significative entre les groupes est de 0,22.
- f Le DAS28-CRP (*Disease Activity score in 28 joints using C-Reactive Protein*) est un score de l'activité de la maladie, calculé à partir de 4 variables : le nombre d'articulations douloureuses et enflées, le niveau de protéine C-réactive et l'évaluation globale, par le patient, de l'activité de la maladie. Un index inférieur à 2,6 correspond à une maladie en rémission.
- g Le SDAI (*Simplified Disease Activity Index*) est un index composite de l'activité de la maladie, calculé à partir de 4 variables : l'appréciation globale du patient, celle du médecin, le niveau de protéine C-réactive et le nombre d'articulations douloureuses et enflées. Un index inférieur à 3,3 correspond à une maladie en rémission.
- h La valeur p est donnée à titre informatif seulement.
- i L'absence de progression a été définie comme une variation moyenne du score total de Sharp modifié ≤ 0 par rapport à sa valeur de base. L'analyse de ce paramètre était prédéfinie à titre exploratoire.

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

- Cette étude de bonne qualité méthodologique comprend un nombre suffisant de patients et la répartition est équilibrée entre les groupes.
- L'âge moyen des patients inclus est d'environ 52 ans, la majorité est de sexe féminin (82 %) et le diagnostic de PAR était établi depuis près de 8 ans. La majorité des patients (99 %) prenaient au moins un ARMM standard. Le méthotrexate seul ou en combinaison était utilisé par au moins 74 % de la population. La population étudiée est représentative de celle qui serait traitée au Québec et qui n'a pas fait l'essai d'un ARMM de seconde intention.
- Le choix des paramètres d'efficacité est approprié; en effet, ceux-ci concernent l'activité de la maladie, l'aspect fonctionnel et l'effet sur les dommages structuraux. Toutefois, les experts accordent moins d'importance aux résultats sur les dommages structuraux depuis les dernières années, car avec l'usage précoce des ARMM standards et ceux de seconde intention, la

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

progression des dommages est très lente et donc difficile à capturer dans une étude clinique d'une durée limitée.

- Un comparateur actif aurait été souhaitable. Toutefois, son absence est jugée acceptable dans une population qui pouvait avoir accès à un traitement de secours à la semaine 16. Au total, plus de 90 % des patients qui recevaient le baricitinib ont terminé les 24 semaines de traitement sans utiliser de traitement de secours.
- Les résultats avec la dose quotidienne de 2 mg proviennent de paramètres secondaires. Les experts sont d'avis que cette approche est acceptable puisque les caractéristiques de base décrites et l'activité de la maladie sont comparables entre les groupes recevant le placebo, la dose de 2 mg et celle de 4 mg. L'ampleur des résultats semble comparable entre les deux doses de baricitinib évaluées. Notons également que le résultat sur le paramètre principal, qui cible la dose de 4 mg, est statistiquement significatif comparativement au placebo; cela rendait possible la considération des paramètres secondaires.

Les résultats à 12 et à 24 semaines démontrent que les patients du groupe baricitinib 2 mg par jour obtenant une réponse ACR20 sont plus nombreux que dans le groupe placebo, tous deux en ajout à au moins un ARMM standard. En effet, l'ampleur de la différence entre les pourcentages de réponse à l'ACR20, pour le baricitinib et le placebo, est cliniquement plus importante. Comparé au placebo, le baricitinib diminue l'incapacité fonctionnelle telle qu'évaluée par le *Health Assessment Questionnaire-Disability Index* (HAQ-DI). De plus, une proportion plus importante de patients est en rémission selon le *Disease Activity Score in 28 joints using C-Reactive Protein* (DAS28-CRP) dans ce groupe. Ces différences sont jugées cliniquement significatives.

Les infections figurent parmi les effets indésirables les plus fréquents. Toutefois, les infections graves sont survenues chez moins de 1 % et de 2 % des patients traités au baricitinib ou le placebo, respectivement. Un épisode de zona est survenu chez 2 % des patients qui recevaient le baricitinib alors qu'aucun épisode n'a été détecté dans le groupe placebo. À 24 semaines, le pourcentage de patients qui ont abandonné leur traitement pour cause d'effets indésirables est semblable entre les groupes placebo et baricitinib 2 mg, soit 4 %. Quelques anomalies de laboratoire, telles qu'une augmentation des valeurs de la créatinine sérique et des valeurs de créatine kinase (CK) et une légère diminution des neutrophiles, sont rapportées avec le baricitinib, mais celles-ci ne préoccupent pas les experts.

Patients présentant une réponse inadéquate à un ARMM de seconde intention

L'étude RA-BEACON est un essai multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo, d'une durée de 24 semaines. Il a pour objectif de comparer l'efficacité et l'innocuité du baricitinib à celles d'un placebo, sur 527 adultes atteints de PAR active modérée ou grave, qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un ARMM de seconde intention. Ils devaient présenter notamment au moins 6 articulations enflées et 6 articulations sensibles ainsi qu'un niveau de protéine C-réactive égal ou supérieur à 3 mg/l. Les patients ont été répartis pour recevoir un placebo ou le baricitinib à la dose de 2 mg ou 4 mg, par jour, en association avec un ARMM standard. À partir de la semaine 16, les sujets qui n'avaient pas obtenu une réponse adéquate pouvaient quitter le groupe dans lequel ils avaient été inclus et recevoir 4 mg de baricitinib en mode ouvert. Le paramètre d'évaluation principal est la proportion de personnes obtenant une réponse ACR20 à la semaine 12 avec la dose de 4 mg, par rapport au placebo. Précisons que le paramètre principal et les paramètres secondaires ont été analysés selon une approche statistique séquentielle hiérarchique. Il est à noter que seuls les

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

résultats relatifs à la dose approuvée par Santé Canada, soit 2 mg, sont retenus. Le tableau suivant présente les principaux résultats des paramètres secondaires d'efficacité avec la dose de 2 mg sur la population en intention de traitement modifiée.

Principaux résultats de l'étude RA-BEACON (Genovese 2016)

Paramètre d'évaluation ^{a,b}	Baricitinib 2 mg ^c (n = 174)	Placebo ^c (n = 176)	Valeur p ^d
RÉSULTATS À LA SEMAINE 12			
ACR20 ^e	49 %	27 %	p ≤ 0,001
HAQ-DI ^f ≥ 0,22	59 %	43 %	p ≤ 0,01
DAS28-CRP ^g < 2,6	11 %	4 %	p ≤ 0,05
SDAI ^h ≤ 3,3	2 %	2 %	p = n. s.
RÉSULTATS À LA SEMAINE 24			
ACR20 ^e	45 %	27 %	p ≤ 0,001
HAQ-DI ^f ≥ 0,22	50 %	30 %	p ≤ 0,001
DAS28-CRP ^g < 2,6	11 %	6 %	p = n. s.
SDAI ^h ≤ 3,3	5 %	2 %	p = n. s.

n. s. : Non significatif.

- a Les résultats avec la dose de 2 mg par jour proviennent de paramètres secondaires, car le paramètre d'évaluation principal cible la dose de 4 mg par jour, non recommandée au Canada. Notons toutefois que le résultat sur ce paramètre principal est statistiquement significatif comparativement au placebo. Le paramètre principal ainsi que les paramètres secondaires ont été évalués selon l'ordre hiérarchique suivant : ACR20, DAS28-CRP, HAQ-DI, SDAI ≤ 3,3, avec la dose de 4 mg puis avec celle de 2 mg.
- b Tous les résultats sont exprimés en proportion de patients qui ont atteint la réponse visée.
- c En association ou non avec un ou plusieurs ARMM standards.
- d La valeur statistique ne peut être considérée, en raison de l'analyse séquentielle hiérarchique prédéfinie.
- e La réponse ACR20 est un critère composite de l'American College of Rheumatology. Elle signifie une amélioration de 20 %, respectivement, des décomptes des articulations enflées et douloureuses, accompagnée d'une telle amélioration dans trois des cinq autres domaines évalués.
- f L'HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire without Disability Index*) est une mesure de l'incapacité fonctionnelle. Le score varie de 0 à 3, 0 correspondant à l'absence d'incapacité. La différence minimale cliniquement significative reconnue entre les groupes est de 0,22.
- g Le DAS28-CRP (*Disease Activity Score in 28 joints using C-Reactive Protein*) est un index composite calculé à partir de 4 variables : le nombre d'articulations douloureuses et enflées, le niveau de protéine C-réactive et l'évaluation globale, par le patient, de l'activité de la maladie. Un index inférieur à 2,6 correspond à une maladie en rémission.
- h Le SDAI (*Simplified Disease Activity Index*) est un index composite calculé à partir de 4 variables : l'appréciation globale du patient, celle du médecin, le niveau de protéine C-réactive et le nombre d'articulations douloureuses et enflées. Un index inférieur à 3,3 correspond à une maladie en rémission.

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

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique. Elle comprend un nombre suffisant de patients et la répartition entre les groupes est équilibrée.
- L'âge moyen des patients était d'environ 56 ans. Ces patients étaient atteints de PAR depuis environ 14 ans et plus de 50 % d'entre eux avaient reçu au moins deux ARMM biologiques. Cette population ne représente pas l'ensemble des patients qui recevraient le baricitinib, car elle est très affectée par la maladie et peu répondante aux ARMM.
- Le choix des paramètres d'efficacité est adéquat; en effet, ceux-ci concernent l'activité de la maladie et l'aspect fonctionnel.

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

- Un comparateur actif aurait été souhaitable. Toutefois, son absence est jugée acceptable dans une population qui pouvait avoir accès à un traitement de secours à la semaine 16.
- Les résultats concernant la dose de 2 mg par jour sont de nature exploratoire. Selon l'analyse hiérarchique, les paramètres d'efficacité avec la dose de 4 mg devaient tous démontrer une différence statistiquement significative comparativement au placebo pour que les résultats avec la dose de 2 mg soient retenus. Or, le résultat au critère Simplified Disease Activity Index (SDAI) $\leq 3,3$ avec la dose de 4 mg par jour n'est pas statistiquement significatif. Selon les experts, le choix de ce paramètre est trop exigeant pour cette population.

Les résultats obtenus avec la dose de 2 mg par jour sont considérés à titre exploratoire dans une population très atteinte par la maladie et peu soulagée par les ARMM. Ceux-ci laissent entrevoir, chez des patients pour qui l'essai d'un ARMM de seconde intention était insuffisant, une amélioration plus importante à l'ACR20 avec le baricitinib qu'avec le placebo. En effet, la proportion de patients dont la maladie est d'activité réduite est plus importante dans le groupe baricitinib que dans celui du placebo. L'incapacité fonctionnelle telle qu'évaluée par le HAQ-DI est davantage diminuée dans le groupe recevant le baricitinib. Une proportion un peu plus importante de patients est en rémission selon le DAS28-CRP avec ce traitement. Cependant, la nature exploratoire de ces analyses ne permet pas de statuer sur l'ampleur des différences observées. Toutefois, il est rassurant de constater que les résultats entre les groupes recevant le 2 mg et le 4 mg sont semblables chez ces patients qui partagent des caractéristiques de base similaires. Quant à l'innocuité, le profil d'effets indésirables est semblable à ce qui a été rapporté dans l'essai RA-BUILD.

Maintien de l'efficacité

La présentation de Smolen rapporte les résultats préliminaires à 96 semaines d'une phase de prolongation à devis ouvert (RA-BEYOND) qui inclut notamment les essais RA-BUILD et RA-BEACON. Les données de chacune de ces études sont évaluées séparément. Les populations d'intérêt sont celles qui n'ont pas reçu de traitement de secours. Le paramètre d'évaluation principal est la proportion de patients atteignant ou maintenant un faible niveau d'activité de la maladie (SDAI ≤ 11) ainsi qu'un faible niveau d'incapacité fonctionnelle (HAQ-DI $\geq 0,22$). Les résultats sur ces paramètres semblent se maintenir jusqu'à 96 semaines. Toutefois, ces résultats doivent être interprétés avec prudence, en particulier ceux provenant de l'étude RA-BEACON puisque les résultats avec la dose de 2 mg sont de nature exploratoire. Toutefois, selon les experts, le risque d'une diminution d'efficacité liée à l'immunogénicité est faible avec les inhibiteurs de la JAK et les résultats à long terme avec le baricitinib sont comparables à ceux observés avec des agents biologiques.

Comparaison avec le tofacitinib et l'adalimumab

La méta-analyse en réseau de Bae a pour but de comparer, entre autres, l'efficacité et l'innocuité du baricitinib à 2 mg par jour à celles du tofacitinib à 5 mg administré deux fois par jour ainsi qu'à celles de l'adalimumab à 40 mg par semaine. Elle regroupe 5 883 patients atteints de PAR évolutive, dont la majorité continuait de recevoir du méthotrexate. Une réponse inadéquate aux ARMM standards ou de seconde intention constituait un critère d'inclusion de la revue systématique. Le placebo associé au méthotrexate est utilisé à titre de comparateur commun. Le paramètre d'évaluation principal est le nombre de personnes obtenant une réponse ACR20. Les principaux résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous.

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

Principaux résultats de la méta-analyse en réseau de Bae (2018)

Comparaison de la réponse ACR20 ^{a,b}	RC ^c (IC95 %)
Baricitinib 2 mg une fois par jour c. Tofacitinib 5 mg deux fois par jour	1,03 ^d (0,59 à 1,62)
Baricitinib 2 mg une fois par jour c. Adalimumab 40 mg par semaine	1,22 (0,70 à 2,13)

c. : Contre.

a La réponse ACR20 est un critère composite de l'American College of Rheumatology. Elle signifie une amélioration de 20 %, respectivement, des décomptes des articulations enflées et douloureuses, accompagnée d'une telle amélioration dans trois des cinq autres domaines évalués.

b En association avec le méthotrexate.

c Rapport de cote et intervalle de crédibilité à 95 % selon le nombre de personnes obtenant une réponse à l'ACR20 pour chaque traitement.

d Résultat de la figure 2 de la publication. Ce résultat diffère de celui présenté à la figure 3, soit 1,07 (0,70 à 1,68).

L'appréciation de cette méta-analyse par l'INESSS est la suivante :

- La méthode d'analyse préconisée, fondée sur une approche bayésienne avec un modèle à effet aléatoire et un modèle à effet fixe, est jugée adéquate.
- La stratégie de recherche est détaillée et les principales caractéristiques des études incluses dans la méta-analyse, tels le nombre de patients, la durée de l'étude, les traitements antérieurs ainsi que le score Jadad, sont présentées.
- Le paramètre d'efficacité choisi, basé sur le nombre de personnes obtenant une réponse à l'ACR20 pour chaque traitement, est pertinent. Toutefois, des paramètres d'efficacité utilisés en clinique, tel un index composite (SDAI ou Clinical Disease Activity Index [CDAI]), auraient permis de mieux apprécier l'activité de la maladie.
- Plusieurs sources d'hétérogénéité ont été relevées. Des différences entre les études quant aux caractéristiques de base des populations ont été relevées, par exemple en ce qui concerne le délai depuis le diagnostic, l'atteinte fonctionnelle et la présence du facteur rhumatoïde.

Chez les patients ayant présenté une réponse inadéquate aux ARMM standards ou de seconde intention, les résultats montrent une efficacité similaire sur l'atteinte d'une réponse à l'ACR20 entre le baricitinib 2 mg par jour, le tofacitinib 5 mg deux fois par jour et l'adalimumab 40 mg par semaine, en association au méthotrexate. En ce qui concerne l'innocuité, aucune différence statistiquement significative n'a été notée entre ces traitements. Les experts considèrent que les résultats obtenus concordent avec leur expérience clinique.

Comparaison avec d'autres agents

La méta-analyse en réseau non publiée a pour but de comparer, entre autres, l'efficacité du baricitinib 2 mg par jour à celles d'ARMM standards ainsi qu'à ceux de seconde intention (des anti-TNF α , inhibiteur de l'interleukine-6 et autres biologiques) pour le traitement de la PAR. Deux populations sont d'intérêt parmi les quatre évaluées, soit celle ayant présenté une réponse insuffisante aux ARMM standards et celle pour qui les ARMM standards et les anti-TNF α sont insuffisants pour contrôler la maladie. Les ARMM standards sont utilisés à titre de comparateur commun pour les différentes analyses effectuées. Les paramètres d'efficacité analysés sont l'atteinte des réponses ACR20, ACR50 et ACR70 à 24 semaines.

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

L'appréciation de cette méta-analyse est la suivante :

- La méthode d'analyse préconisée, fondée sur une approche bayésienne avec un modèle à effet aléatoire et un modèle à effet fixe, est jugée adéquate.
- La stratégie de recherche est détaillée et les principales caractéristiques des études incluses dans la méta-analyse, telles que la méthodologie et la démographie des patients, sont présentées.
- Les paramètres d'efficacité choisis, basés sur le nombre de personnes obtenant une réponse à l'ACR20, l'ACR50 ou l'ACR70 sont pertinents. Toutefois, des paramètres d'efficacité utilisés en clinique tel un index composite (SDAI ou CDAI) auraient permis de mieux apprécier l'activité de la maladie.
- Plusieurs sources d'hétérogénéité ont été relevées. Des différences entre les études quant aux caractéristiques de base des populations ont été observées, par exemple en ce qui concerne la durée de la maladie, l'atteinte fonctionnelle et la présence du facteur rhumatoïde.

Dans les populations ayant présenté une réponse inadéquate aux ARMM standards ou aux anti-TNF α , les résultats indiquent que le baricitinib à la dose de 2 mg par jour a un profil d'efficacité globalement semblable à celui des autres ARMM biologiques de seconde intention. Bien que ces résultats soient empreints d'une certaine incertitude, les experts considèrent qu'ils viennent appuyer leur avis selon lequel les ARMM de seconde intention ont une efficacité et une innocuité semblables.

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.

Les objectifs du traitement de la PAR sont de soulager les symptômes, d'induire une rémission, d'améliorer le fonctionnement des articulations et de prévenir l'invalidité. Les cliniciens utilisent les ARMM standards ou de seconde intention principalement pour prévenir ou retarder les dommages articulaires, car ils agissent directement sur la maladie en inhibant les mécanismes responsables de l'inflammation. En clinique, la réponse ou l'absence de réponse à un traitement est évaluée selon des paramètres tels que le CDAI ou le SDAI, après plusieurs semaines d'essai. Il n'est pas possible de déterminer d'emblée pour chaque patient lequel des ARMM sera plus efficace ou mieux toléré. Ils souhaitent donc disposer de plusieurs options de traitement afin de venir en aide aux patients n'ayant pas eu de réponse satisfaisante ou ayant éprouvé des effets indésirables importants avec leur traitement.

Perspective du patient

Pendant l'évaluation du baricitinib, l'INESSS a reçu une lettre provenant d'associations de patients. La Canadian Arthritis Patient Alliance (CAPA) et la Société de l'Arthrite ont rapporté l'expérience d'une patiente, atteinte de la PAR, à la suite de sa participation à une étude clinique pendant laquelle elle avait reçu un traitement à base de baricitinib. Cette patiente rapporte notamment l'amélioration des symptômes de sa maladie, la facilité de l'administration orale et la présence moindre des effets indésirables, comparativement aux autres thérapies précédemment reçues. La lettre mentionne toutefois la prise univoque de deux comprimés, ce qui sous-entend que la dose reçue par la patiente serait de 4 mg, soit deux fois la dose considérée dans la présente évaluation.

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

Besoin de santé

L'usage d'ARMM standard ou de seconde intention permet d'améliorer les symptômes, l'état fonctionnel et les signes de la maladie, en plus de ralentir la progression des dommages structuraux liés à la PAR. D'après les lignes directrices de la Société canadienne de rhumatologie (Bykerk 2012), les anti-TNF α sont généralement les traitements de seconde intention, utilisés en premier pour les patients dont la réponse à au moins deux ARMM standards est inadéquate. Lorsque les patients ne répondent pas aux anti-TNF α ou cessent d'y répondre, un ARMM agissant par le biais d'un autre mécanisme d'action peut être employé. Il existe actuellement différentes options de traitements inscrites sur les listes pour la PAR, autres que les anti-TNF α . Ces choix facilitent l'individualisation du traitement puisqu'ils se distinguent, entre autres, par leur mécanisme d'action, leur voie d'administration (sous-cutanée, perfusion intraveineuse ou orale) de même que par la fréquence de leur prise. À ces égards, le baricitinib ne se distingue pas des autres options de traitement actuellement disponibles. En effet, son mécanisme d'action et sa voie d'administration s'apparentent à celui du tofacitinib, autre ARMM de seconde intention. En fonction des options disponibles, le baricitinib ne comble pas un besoin de santé, mais il représente un choix supplémentaire parmi les ARMM de seconde intention.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique du baricitinib, en association à un ARMM standard, est démontrée pour le traitement de la PAR modérée ou grave.

Motifs de la position unanime

- En ajout à un ARMM standard, le baricitinib 2 mg, comparativement au placebo, diminue l'activité de la maladie et améliore l'aspect fonctionnel chez les patients ayant présenté une réponse inadéquate à un ARMM standard.
- Des données exploratoires montrent que le baricitinib 2 mg, comparativement au placebo, en ajout à un ARMM, pourrait diminuer l'activité de la maladie et améliorer l'aspect fonctionnel chez des patients gravement atteints et peu soulagés par les ARMM standard ou de seconde intention.
- Des données supplémentaires semblent montrer que les bénéfices cliniques se maintiennent jusqu'à 96 semaines.
- Comparativement au placebo, une plus grande incidence d'épisodes de zona est notée avec le baricitinib. Toutefois, cet effet indésirable fait l'objet d'une prise en charge par des cliniciens.
- Selon les données provenant de méta-analyses ainsi que de l'avis des experts, les ARMM de deuxième intention ont une efficacité et une innocuité semblables.
- Il existe actuellement différentes options de traitements déjà inscrites sur les listes pour le traitement de la PAR modérée ou grave, notamment un autre inhibiteur de la JAK à prise orale. Par conséquent, le baricitinib ne comble pas un besoin de santé.

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

Le prix de vente garanti d'un comprimé de 2 mg de baricitinib est de 46,19 \$. Son coût de traitement annuel, à raison d'un comprimé une fois par jour, est de 16 860 \$. Il se situe dans l'intervalle de celui de ses principaux comparateurs pour la première année (8 154 \$ à 32 855 \$) et pour la deuxième année

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

(8 154 \$ à 37 140 \$). Il est toutefois inférieur au coût de son homologue de la classe thérapeutique des inhibiteurs de la JAK, le tofacitinib (16 863 \$). Ces coûts sont calculés pour une personne de 70 kg et incluent les pertes en médicament, le cas échéant.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse comparant le coût du baricitinib à celui des traitements remboursés pour la PAR modérée ou grave, et ce, de façon ventilée pour chaque comparateur. Cette analyse repose sur l'hypothèse d'une efficacité et d'une innocuité comparables entre ces thérapies de seconde intention. Ses résultats suggèrent que le coût annuel du baricitinib serait [REDACTÉ] à celui de ses comparateurs au cours de la première année ([REDACTÉ] \$ à [REDACTÉ] \$) et des années subséquentes ([REDACTÉ] \$ à [REDACTÉ] \$).

Pour sa part, l'INESSS souscrit à l'hypothèse d'une efficacité et d'une innocuité semblables aux options thérapeutiques disponibles pour le traitement de la PAR modérée ou grave, en vertu des résultats des méta-analyses en réseau précitées, appuyés par l'avis d'experts. Ses conclusions s'appliquent tant aux patients ayant eu un échec aux ARMM standards qu'à ceux ayant eu un échec aux ARMM de seconde intention. Toutefois, l'INESSS considère que l'analyse soumise par le fabricant permet difficilement de conclure sur l'efficacité du baricitinib, étant donné la variabilité des résultats.

Dans ce contexte, l'INESSS a conduit sa propre analyse de minimisation des coûts. Deux scénarios sont mis de l'avant : un premier (A) comparant le baricitinib à l'ensemble des traitements de seconde intention et le deuxième (B) le comparant au tofacitinib uniquement, puisqu'il est attendu que l'inscription du baricitinib en réduise principalement l'usage. Sur un horizon temporel de trois ans, un coût moyen annuel de traitement est estimé pour chacun des agents, selon les doses et la posologie reconnues par les critères de remboursement de la RAMQ. Pour les produits disposant de deux doses possibles (adalimumab, infliximab, rituximab, tocilizumab IV et SC), la proportion d'utilisateurs de chaque dose a été dérivée à partir des statistiques de facturation de la RAMQ. Pour le tocilizumab en administration intraveineuse, il a été supposé que l'usage relatif de la haute dose et de la faible dose serait similaire à celle observée avec le tocilizumab en administration sous-cutanée. Pour l'infliximab, en s'appuyant sur les données de facturation de la RAMQ et sur l'opinion d'expert, l'INESSS a jugé qu'il était plus adéquat de retenir une dose de 5 mg/kg pour estimer son coût de traitement. Les parts de marché retenues concernent uniquement les patients qui ont amorcé chacun des traitements pour une première fois durant la période considérée. Ceci exclut donc ceux qui recevaient déjà un même ARMM de seconde intention dans l'année précédant la période d'intérêt.

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

Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant le baricitinib aux ARMM de seconde intention pour le traitement des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde modérée ou grave et présentant une réponse insatisfaisante aux ARMM standards ou de seconde intention (INESSS)

Médicament	Coût annuel moyen ^a		Parts de marché ^c
	Perspective MSSS	Perspective sociétale ^b	
Baricitinib	17 395 \$		s. o.
SCÉNARIO A (TOUS LES ARMM DE SECONDE INTENTION)			
Coût moyen pondéré	17 185 \$	17 368 \$	
Tocilizumab IV ^d	13 549 \$	14 672 \$	5 %
Tocilizumab SC ^e	17 143 \$	17 143 \$	7 %
Certolizumab	18 292 \$	18 292 \$	5 %
Adalimumab ^e	21 870 \$	21 870 \$	11 %
Infliximab ^f	14 202 \$	14 764 \$	2 %
Abatacept IV	19 666 \$	20 788 \$	9 %
Abatacept SC.	18 792 \$	18 792 \$	14 %
Rituximab ^e	13 037 \$	13 210 \$	6 %
Golimumab IV	17 356 \$	17 917 \$	8 %
Golimumab SC	18 105 \$	18 105 \$	1 %
Tofacitinib	17 399 \$	17 399 \$	15 %
Étanercept	13 592 \$	13 592 \$	18 %
SCÉNARIO B (COMPARATEUR PRINCIPALEMENT AFFECTÉ PAR L'INSCRIPTION DU BARICITINIB)			
Tofacitinib	17 399 \$		s. o.

ARMM : Antirhumatismaux modificateurs de la maladie; s. o. : Sans objet; SC : Sous-cutané; IV : Intraveineux.

- Coût annuel moyen calculé sur un horizon temporel de trois ans en tenant compte des posologies recommandées pour un patient de 70 kg. Il inclut le coût des médicaments selon le prix de la *Liste de médicaments* de février 2019 ou le prix soumis par le fabricant. La marge du grossiste et le coût moyen des services professionnels du pharmacien sont considérés. Par ailleurs, les pertes en médicaments sont considérées, le cas échéant.
- La perspective sociétale tient compte des pertes de productivité découlant des visites requises pour l'administration des produits intraveineux.
- Les parts de marché ont été tirées des données de facturation de la RAMQ sur la période du 1^{er} janvier au 31 décembre 2018.
- Coût de traitement calculé en supposant que la répartition des patients utilisant la dose minimale et maximale recommandée serait la même que celle observée pour les patients utilisant le tocilizumab SC.
- Coût de traitement calculé en ajustant pour la proportion de patients utilisant la dose minimale et maximale recommandée. L'ajustement a été effectué selon la durée moyenne de traitement par injection ou la quantité moyenne de millilitres utilisée, comme observé dans les statistiques de facturation de la RAMQ.
- Coût de traitement calculé en retenant l'hypothèse selon laquelle l'utilisation moyenne représente celle d'un patient de 70 kg traité à la dose de 5 mg/kg toutes les 8 semaines.

Ainsi, selon les analyses effectuées par l'INESSS, le coût de traitement annuel moyen avec le baricitinib est légèrement supérieur au coût moyen pondéré de ses comparateurs, et ce, en tenant compte des deux perspectives analysées. Néanmoins, le coût du baricitinib est semblable à celui du tofacitinib, une option de traitement de la même classe thérapeutique et la plus susceptible d'être affectée par son inscription.

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

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

Les personnes atteintes de PAR éprouvent des difficultés à concilier leur travail avec cette maladie. Celles atteintes d'une maladie avancée sont peu susceptibles de travailler à temps plein en raison de la fatigue, de la douleur ou d'une incapacité fonctionnelle. Celles qui travaillent ont un taux d'absentéisme plus grand sous la forme de congés de maladie ou d'invalidité de courte ou de longue durée, ce qui se traduit par des pertes de salaires par rapport à celles qui n'ont pas cette maladie.

Malgré l'existence de plusieurs alternatives thérapeutiques pour le traitement de la PAR, le baricitinib représente une nouvelle option de traitement pour les patients n'ayant pas répondu à un ou plusieurs ARMM standards ou de seconde intention. La disponibilité d'un ARMM de seconde intention pouvant être administré par voie orale, en une dose unique une fois par jour, est une option intéressante. En outre, en tant que médicament oral pouvant être pris à la maison, le baricitinib ne nécessite pas l'utilisation de ressources de soins de santé comme c'est le cas pour les perfusions parentérales. Ces dernières requièrent l'usage d'infrastructures de cliniques de perfusion, la surveillance des réactions liées à la perfusion par des professionnels de la santé, l'éducation du patient et l'absence du travail pour l'administration des perfusions.

Analyse d'impact budgétaire

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

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

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre de patients atteints de PAR modérée ou grave	■	s. o.
Proportion de ces patients traités par les ARMM de seconde intention	■ %	s. o.
Nombre total de patients admissibles au baricitinib (3 ans)	■, ■, ■	175, 181, 188 ^a
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché du baricitinib (3 ans)	■ %, ■ %, ■ %	10 %, 20 %, 26 %
Provenance des parts de marché	Tofacitinib (■ %) et des autres ARMM de seconde intention (■ %)	Tofacitinib (100 %)
Parts de marché du baricitinib prises aux inhibiteurs de la JAK pour patients naïfs aux ARMM de seconde intention	s. o.	11 %, 22 %, 33 %
Parts de marché du baricitinib prises aux inhibiteurs de la JAK pour patients expérimentés aux ARMM de seconde intention	s. o.	10 %, 15 %, 25 %
FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS		
Coût moyen annuel du baricitinib	■ \$	17 395 \$
Coût moyen annuel des comparateurs	■ \$	17 399 \$ ^b

ARMM : Antirhumatismaux modificateurs de la maladie; s. o. : Sans objet.

a Le nombre de patients repose sur des projections effectuées selon des données de facturation de la RAMQ sur la période du 1^{er} janvier au 31 décembre 2018. Il concerne uniquement le nombre attendu de patients qui amorceront le tofacitinib dans les trois prochaines années.

b Ce coût moyen annuel correspond uniquement à celui du tofacitinib.

Selon le fabricant, le traitement de ■ patients engendrerait des économies sur trois ans de ■ \$ sur le budget de la RAMQ.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est acceptable. Toutefois, plusieurs des hypothèses émises par le fabricant ne peuvent être retenues, ces dernières surestimant de façon importante la taille du marché ciblé. L'élément ayant le plus d'influence sur les résultats est la considération du tofacitinib comme seul médicament affecté par l'inscription du baricitinib. Cela a pour effet de diminuer le nombre total de bénéficiaires admissibles au baricitinib, et de diminuer le coût moyen annuel des comparateurs. Les parts de marché ont ainsi été ajustées pour tenir compte du fait qu'un seul comparateur est retenu, le tofacitinib. Dans l'ensemble, cela a pour effet de réduire les estimations quant au nombre de patients qui pourraient recevoir le tofacitinib; c'est pourquoi les économies attendues sont de moindre ampleur.

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

Impacts budgétaires de l'inscription d'Olumiant^{MC} sur la Liste des médicaments pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérée ou grave

		An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT					
INESSS	RAMQ ^a	301 252 \$	622 537 \$	833 193 \$	1 756 982 \$
	Personnes	18	37	49	49 ^b
IMPACT NET^c					
INESSS	RAMQ	-65 \$	-134 \$	-180 \$	-379 \$
	Analyse de sensibilité	Sur 3 ans, économies les plus faibles ^d			-363 \$
		Sur 3 ans, économies les plus élevées ^e			-395 \$

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

b Le nombre total de personnes est basé sur l'hypothèse selon laquelle certains patients poursuivent leur traitement d'une année à l'autre.

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

d Ces coûts tiennent compte d'une diminution des parts de marché du baricitinib de 20 % (9 %, 18 %, 26 %).

e Ces coûts tiennent compte d'une augmentation des parts de marché du baricitinib de 20 % (13 %, 26 %, 40 %).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des économies d'environ 400 \$ seraient anticipées sur le budget de la RAMQ dans les trois premières années suivant l'inscription du baricitinib pour le traitement de la PAR modérée ou grave. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 49 patients seraient traités au cours de ces années.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'inscrire le baricitinib 2 mg sur les listes des médicaments, pour le traitement de la PAR modérée ou grave.

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

Motifs de la position unanime

- En association à un ARMM standard, le baricitinib 2 mg a démontré une plus grande efficacité, comparativement au placebo, pour réduire l'activité de la maladie et l'incapacité fonctionnelle à long terme chez les patients pour qui un ARMM standard est insuffisant.
- Selon les données provenant de méta-analyses en réseau ainsi que de l'avis des experts, les ARMM de deuxième intention partagent une efficacité et une innocuité semblables.
- Étant donné la disponibilité de plusieurs autres médicaments, notamment celui d'un autre inhibiteur de la JAK à prise orale, le baricitinib ne comble pas de besoin de santé et représente tout au plus une option de traitement additionnelle.
- Le coût du baricitinib est inférieur à celui du tofacitinib et marginalement supérieur au coût moyen pondéré des autres ARMM de deuxième intention. Pour des bénéfices de santé jugés similaires entre chacune de ces options thérapeutiques, dans l'ensemble, le baricitinib est jugé efficient.
- De faibles économies sont attendues sur le budget de la RAMQ suivant son inscription.

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

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

Chaque réduction de 1 % du prix du baricitinib augmente de 18 176 \$ les économies engendrées sur le budget de la RAMQ.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Bae S.C., Lee YH.** Comparison of the efficacy and safety of tofacitinib and baricitinib in patients with active rheumatoid arthritis: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Z Rheumatol* [En ligne. Page publiée le 6 septembre 2018] DOI : [org/10.1007/s00393-018-0531-5](https://doi.org/10.1007/s00393-018-0531-5).
- **Bykerk VP, Akhavan P, Hazlewood GS, et coll.** Canadian Rheumatology Association recommendations for pharmacological management of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *J Rheumatol* 2012;39(8):1559-82.
- **Dougados M, van der Heijde D, Chen Y-C, et coll.** Baricitinib in patients with inadequate response or intolerance to conventional synthetic DMARDs: results from the RA-BUILD study. *Ann Rheum Dis* 2017;76 (1):88–95.
- **Genovese, M, Kremer, J, Zamani, O, et coll.** Baricitinib in Patients with Refractory Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 2016;374 (13):1243-52.
- **Smolen JS, Li Z, Klar R, et coll.** Durability and maintenance of efficacy following prolonged treatment with baricitinib. Présentation orale présentée à l'European League against Rheumatism; 2017, Madrid, Espagne.

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

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

PSYCHOSTIMULANTS À LONGUE ACTION – Trouble déficitaire de l’attention avec ou sans hyperactivité

Avis transmis à la ministre en mai 2019

Marques de commerce : Adderall XR et versions génériques

Dénomination commune : Amphétamine (sels mixtes d’)

Fabricants : Shire et autres

Marque de commerce : Biphentin

Dénomination commune : Méthylphénidate (chlorhydrate de)

Fabricant : Purdue

Marques de commerce : Concerta et versions génériques

Dénomination commune : Méthylphénidate (chlorhydrate de)

Fabricants : Janss. Inc et autres

Marque de commerce : Vyvanse

Dénomination commune : Lisdexamfétamine (dimésylate de)

Fabricant : Shire

Modification d’une indication reconnue

RECOMMANDATION

En tenant compte de l’ensemble des critères prévus par la loi, l’Institut national d’excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande à la ministre de modifier les indications reconnues des formulations à longue durée d’action d’amphétamine, de méthylphénidate et de lisdexamfétamine pour le traitement du trouble déficitaire de l’attention avec ou sans hyperactivité (TDAH). L’indication reconnue pour le paiement deviendrait la suivante.

Indication reconnue pour le paiement proposée

- ◆ pour le traitement des personnes avec un trouble déficitaire de l’attention avec ou sans hyperactivité.

À l’intention du public

Les personnes atteintes d’un trouble déficitaire de l’attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) ont de la difficulté à maintenir leur attention ou à contrôler leur comportement, ce qui entraîne des difficultés à l’école, au travail et dans leurs échanges avec les gens. Cela affecte très souvent leur estime de soi et peut provoquer une détresse émotionnelle.

Pour diminuer les problèmes causés par le TDAH, il est primordial de maîtriser les symptômes de façon adéquate, et ce, de façon stable dans le temps. La prise en charge du TDAH nécessite des interventions adaptées aux besoins de chaque patient. Cette approche globale inclut un diagnostic adéquat, des interventions éducatives pour aider la famille à mieux comprendre ce trouble et

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

soutenir leur proche ainsi qu'un soutien pour aider à modifier les comportements et l'environnement de la personne atteinte. Cette approche globale peut être combinée à des médicaments lorsque nécessaire. Les présents travaux sont limités à la question de l'usage des psychostimulants à longue durée d'action (Adderall XR^{MC}, Biphentin^{MC}, Concerta^{MC} ou Vyvanse^{MC}) comme première option de traitement plutôt qu'après l'essai des médicaments à courte durée d'action, dans le contexte où un traitement médicamenteux est pertinent et où le diagnostic est confirmé.

Dans les études, les formulations à longue durée d'action ne sont pas plus efficaces que celles à durée d'action courte et intermédiaire pour contrôler les symptômes du TDAH. En contexte de vie réelle, toutefois, les formulations à longue action facilitent l'adhésion au traitement comparativement aux autres formulations et permettent de réduire le risque de stigmatisation en évitant la prise de médicament à l'école ou au travail. Elles ont aussi l'avantage d'être mieux tolérées, de l'avis des cliniciens, et de comporter moins de risques d'utilisation pour des usages interdits. En outre, les psychostimulants à longue action semblent favoriser le fonctionnement en société des personnes atteintes du TDAH, par rapport aux formulations à durée d'action courte ou intermédiaire.

Les psychostimulants à longue durée d'action peuvent déjà être remboursés après l'essai de formulations à durée d'action courte ou intermédiaire. Une modification de l'indication reconnue pour le paiement des formulations à longue durée d'action ne comblerait pas à elle seule l'important besoin de santé en TDAH, puisqu'une approche globale de traitement (incluant par exemple des interventions pédagogiques et comportementales) est privilégiée. Par contre, cette modification pourrait éviter les abandons dus aux difficultés rencontrées avec les formulations à courte durée d'action. Elle permettrait aussi de devancer l'utilisation de la catégorie de médicaments la plus susceptible de procurer des bénéfices individuels et collectifs à long terme.

Le coût des psychostimulants à longue durée d'action est plus élevé que celui des psychostimulants à durée d'action courte ou intermédiaire. Les avantages relevés dans les études en contexte de vie réelle sont que les formulations à longue durée d'action facilitent la prise adéquate des médicaments comparativement aux autres formulations et peuvent être mieux tolérées. Toutefois, il est difficile de quantifier ces avantages. L'INESSS estime que durant les trois prochaines années, le retrait du critère obligeant l'utilisation de formulations à durée d'action courte ou intermédiaire pour avoir accès à une formulation à longue durée d'action entraînerait des dépenses additionnelles d'environ 1,2 million de dollars sur le budget du système de santé.

L'INESSS est conscient de l'importance, pour les patients et leurs proches, de contrôler les symptômes à court et à long terme afin de réduire l'impact du TDAH sur leur qualité de vie. Dans un contexte de ressources limitées, il doit formuler des recommandations pour que ces ressources soient investies de façon responsable dans l'ensemble du système de santé et qu'elles favorisent un usage optimal des traitements. C'est pourquoi l'INESSS recommande à la ministre de rembourser les psychostimulants à longue durée d'action en première intention pour le traitement du TDAH, à la condition que leur utilisation demeure encadrée par une indication reconnue.

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

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Lorsqu'une prise en charge pharmacologique est nécessaire, les stimulants du système nerveux central constituent le traitement de première intention du TDAH. Plusieurs psychostimulants, dont l'action passe par l'élévation des concentrations de noradrénaline et de dopamine, figurent sur les listes des médicaments.

Les psychostimulants à courte durée d'action, soit le méthylphénidate (Ritalin^{MC} et versions génériques) et la dexamphétamine (Dexédrine^{MC} et version générique), ainsi que ceux à durée d'action intermédiaire (Ritalin SR^{MC}, Dexédrine^{MC} spansule et versions génériques) sont inscrits dans la section régulière des listes des médicaments. Les psychostimulants à longue durée d'action, soit le méthylphénidate (Biphentin^{MC}, Concerta^{MC} et versions génériques), les sels mixtes d'amphétamine (Adderall XR^{MC} et versions génériques) et la lisdexamfétamine (Vyvanse^{MC}), sont actuellement inscrits dans la section des médicaments d'exception. Ils sont remboursés pour les personnes n'ayant pas obtenu un contrôle satisfaisant des symptômes avec les médicaments à durée d'action courte ou intermédiaire. L'indication de paiement actuelle de ces agents est la suivante :

- ◆ pour le traitement des personnes avec un trouble déficitaire de l'attention chez qui l'usage du méthylphénidate à courte action ou de la dexamphétamine n'a pas permis un bon contrôle des symptômes de la maladie. Avant de conclure à l'inefficacité de ces traitements, le stimulant doit avoir été titré de façon optimale, à moins d'une justification pertinente.

L'atomoxétine (Strattera^{MC} et versions génériques), inhibiteur de la recapture de la noradrénaline, et la guanfacine (Intuniv^{MC} XR), agoniste α -2 adrénergique, sont des médicaments non psychostimulants remboursés en cas de contrôle inadéquat des symptômes du TDAH ou de contre-indication aux psychostimulants. Ils ne font pas l'objet du présent avis.

L'INESSS est conscient de la problématique relative au diagnostic et à la prise en charge globale du TDAH. Ces aspects nécessitent de plus vastes travaux qui ne sont pas l'objet du présent avis. Ce dernier a pour objectif d'apprécier la pertinence de modifier l'indication de paiement des psychostimulants à longue durée d'action, afin de permettre leur remboursement en première intention de traitement du TDAH. Cette réévaluation est réalisée à l'initiative de l'INESSS, en réponse aux préoccupations de cliniciens quant au décalage des indications reconnues par rapport à la pratique clinique. Celles-ci précisent notamment que :

- L'indication reconnue aux fins de remboursement actuelle nécessite le recours à une formulation à courte action avant d'avoir accès aux formulations à longue action. Cela va à l'encontre des lignes directrices canadiennes de la *Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Alliance* (CADDRA 2018), qui recommandent l'utilisation d'un psychostimulant à longue durée d'action en première intention. Cette situation place les cliniciens dans une position inconfortable puisqu'en pratiquant selon les recommandations des sociétés savantes, ils ne respectent pas les indications reconnues aux fins de paiement établies.
- Un traitement inadéquat du TDAH peut avoir des conséquences individuelles et sociétales à long terme.

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

BREF HISTORIQUE

- Juin 2005 [Concerta^{MC} – Ajout aux listes de médicaments – Médicament d’exception](#) (enfants et adolescents)
- Juin 2006 [Adderall XR^{MC} – Ajout aux listes de médicaments – Médicament d’exception](#) (enfants et adolescents)
- Juin 2007 [Biphentin^{MC} – Ajout aux listes de médicaments – Médicament d’exception](#) (enfants et adolescents)
- Juin 2009 [Concerta^{MC} – Modification d’une indication reconnue par le Conseil – Médicament d’exception](#) (ajout de l’indication de traitement pour les adultes)
- Octobre 2009 [Adderall XR^{MC} – Modification d’une indication reconnue par le Conseil – Médicament d’exception](#) (ajout de l’indication de traitement pour les adultes)
- Octobre 2011 [Vyvanse^{MC} – Ajout aux listes de médicaments – Médicament d’exception](#) (enfants, adolescents et adultes)
- Décembre 2016 [Biphentin^{MC} – Modification d’une indication reconnue aux listes des médicaments – Médicament d’exception](#) (ajout de l’indication de traitement pour les adultes)

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique des psychostimulants à longue durée d’action a été reconnue par le passé. Cela était basé sur des études cliniques documentant l’ampleur du contrôle des symptômes du TDAH, un profil d’innocuité acceptable ainsi que les bénéfices obtenus sur les aspects fonctionnels des patients. Les résultats de ces essais n’avaient pas permis de dégager de différence significative en ce qui a trait à l’efficacité et à l’innocuité des formulations à longue durée d’action, comparativement à celles dont la durée d’action est courte ou intermédiaire.

L’inobservance demeure très fréquente chez les patients souffrant de TDAH. Toutefois, une compilation de preuves issues d’études observationnelles (Lachaîne 2012, Lage 2004, Lawson 2012, Palli 2012, Gajria 2014) indique que l’utilisation de formulations à longue durée d’action s’accompagne d’une hausse de l’adhésion au schéma posologique et d’un accroissement de la persistance du patient à suivre son traitement, deux composantes de l’observance, par rapport à celles obtenues avec les formulations à courte durée d’action. La facilité d’utilisation des médicaments à longue durée d’action et la plus grande stabilité des concentrations plasmatiques qu’ils procurent, qui concourent à accroître la tolérance et la stabilité du contrôle des symptômes au cours de la journée, sont possiblement à l’origine de l’amélioration de l’observance du traitement.

Perspective du clinicien

Pendant son évaluation, l’INESSS a reçu une lettre de l’association des médecins psychiatres du Québec. Certains avantages, tels qu’une meilleure observance du traitement ainsi que l’amélioration d’aspects fonctionnels sur les plans familial, professionnel et social, sont accordés aux formulations à longue durée d’action par rapport aux formulations à durée d’action courte ou intermédiaire. Les psychostimulants à longue durée d’action sont également favorisés lorsqu’il existe un risque de mésusage ou de détournement chez le patient ou un membre de son entourage.

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

En situation clinique, les médicaments à longue durée d'action présentent, par rapport aux médicaments à courte durée d'action, des différences quant à la tolérance. En effet, la pharmacocinétique des formulations à courte durée d'action et le schéma posologique qu'elles imposent provoquent des effets de pics et de creux des concentrations plasmatiques de médicaments, qui peuvent se traduire par un inconfort lié à un rebond des symptômes et à l'apparition ou à la recrudescence d'une irritabilité pour certains patients (Carlson 2003). Ces effets indésirables sont exacerbés par une observance erratique. Par ailleurs, quelle que soit la durée d'action des psychostimulants, une tolérance aux effets indésirables s'installe si la prise est régulière et soutenue. Ainsi, une observance non optimale peut se traduire par la persistance des effets indésirables. C'est pourquoi les experts jugent que les formulations à longue durée d'action sont mieux tolérées que celles à durée d'action courte ou intermédiaire.

Les lignes directrices canadiennes sur le TDAH (CADDRA) mentionnent qu'en commençant un traitement moins bien toléré, les patients pourraient ne plus souhaiter recevoir de traitement médical par la suite, ce qui entraîne des conséquences personnelles et sociétales.

Perspective du patient

Les fluctuations des concentrations plasmatiques des médicaments pouvant être provoquées par les formulations à courte durée d'action font que certains patients peuvent se sentir survoltés, irritables ou mal dans leur peau dans les moments qui précèdent la prise de la dose suivante. Les activités de la vie quotidienne, professionnelle ou académique, ainsi que les troubles inhérents au TDAH peuvent empêcher ou complexifier le respect du schéma posologique de ces formulations. En effet, la prise de plusieurs doses par jour constitue un défi pour les patients souffrant de TDAH; or, les oublis peuvent exacerber les effets indésirables de fin de dose et nuire au contrôle des symptômes.

Il est plus aisé de prendre une formulation qui ne nécessite qu'une prise par jour, le matin, avant que ne débute la journée et ses sources de distraction. Chez les enfants, d'autres obstacles peuvent rendre difficile, voire impossible, l'utilisation des formulations à courte durée d'action. L'incapacité de l'école de donner la dose de médicament à l'heure du dîner ou une heure de prise qui ne coïncide pas avec l'heure du dîner peuvent constituer des obstacles à l'observance. Enfin, la prise de médicaments en milieu scolaire ou professionnel s'accompagne d'un risque de stigmatisation ou d'usage illicite. Ainsi, les psychostimulants à longue durée d'action sont plus acceptables que les formulations à durée d'action courte ou intermédiaire aux yeux des patients. Or, l'acceptabilité du traitement constitue, avec l'adhésion au schéma posologique et la persistance du patient à suivre son traitement, prérequis indispensable à l'observance.

Besoin de santé

En raison des répercussions émotionnelles, sociales, familiales et académiques ou professionnelles importantes du TDAH aux différents stades de la vie, il est primordial d'en contrôler les symptômes de façon adéquate, et ce, de façon stable dans le temps. Ce trouble nécessite une approche thérapeutique multimodale adaptée aux besoins spécifiques et aux préférences de chaque patient. Cette approche globale sous-tend un diagnostic approprié, un soutien éducatif pour aider la famille à mieux comprendre le trouble et à soutenir leur proche dans sa prise en charge, ainsi que des interventions pédagogiques, comportementales et environnementales, en association avec des médicaments si cela

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

est approprié. Les interventions psychosociales régulières jouent un rôle primordial dans la prise en charge de patients souffrant du TDAH, particulièrement durant les périodes de transition de la vie. Il existe actuellement un besoin d'optimiser l'approche multimodale en termes d'exactitude du diagnostic et de globalité de la prise en charge afin de maximiser la qualité de vie et l'estime de soi des patients et de réduire au minimum les répercussions sur la personne et sa famille.

La réponse aux psychostimulants actuellement inscrits sur les listes des médicaments, quelles que soient la molécule considérée et sa durée d'action, peut varier d'un individu à l'autre. Toutefois, il n'a jamais été démontré que les formulations à longue durée d'action procuraient un meilleur contrôle des symptômes du TDAH que celles à durée d'action courte ou intermédiaire. L'utilisation de ces dernières est toutefois moins aisée, en raison de ses prises multiples, pour une population dans laquelle l'observance constitue habituellement un défi. Par ailleurs, le transport de formulations à courte durée d'action en milieu scolaire s'accompagne d'un risque de stigmatisation et accroît le risque de mésusage et de détournement. Leur profil pharmacocinétique peut nuire à l'innocuité et à l'observance du traitement, et, donc, à l'efficacité de ce dernier. En outre, bien qu'aucune étude ne permette de le démontrer formellement, les bienfaits à long terme des médicaments à courte durée d'action sur les répercussions fonctionnelles du TDAH pourraient se révéler moins importants que ceux obtenus avec les formulations à longue durée d'action. Toutefois, ces dernières peuvent déjà être remboursées après l'essai de formulations à durée d'action courte ou intermédiaire.

Il semble ainsi peu probable qu'une modification de l'indication reconnue des formulations à longue durée d'action puisse combler l'important besoin de santé chez les personnes qui ont reçu un diagnostic de TDAH au Québec. Une telle modification permettrait de devancer de plusieurs semaines le recours à la catégorie de médicaments qui semble la plus susceptible de procurer des bénéfices individuels et collectifs à long terme. Cela aurait pour effet de minimiser le nombre de changements de formulation nécessaire au contrôle adéquat des symptômes, ainsi que les conséquences possibles de tels changements (INESSS 2018). L'élargissement de l'indication reconnue pourrait également empêcher que certaines personnes abandonnent l'idée de prendre des médicaments à la suite d'une mauvaise expérience avec les formulations à durée d'action courte ou intermédiaire.

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

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis de modifier l'indication reconnue des formulations à longue durée d'action d'amphétamine, de méthylphénidate et de lisdexamfétamine pour le traitement du TDAH, afin de permettre leur utilisation en première intention.

Motifs de la position unanime

- Les données cliniques démontrent que les psychostimulants à longue durée d'action et ceux à durée d'action courte ou intermédiaire ont une efficacité similaire. Il n'y a pas de données démontrant des bénéfices incrémentaux des formulations à longue durée d'action sur le contrôle des symptômes et la capacité à fonctionner en société des patients atteints du TDAH.
- Toutefois, les psychostimulants à longue durée d'action seraient mieux tolérés que ceux à durée d'action courte et intermédiaire, ce qui concourt à améliorer l'observance du traitement et la persistance du patient à suivre celui-ci.
- Les bénéfices procurés par les psychostimulants à longue durée d'action sur les aspects fonctionnels pourraient se traduire par une diminution des conséquences négatives individuelles et collectives du TDAH à long terme.
- Une modification de l'indication reconnue des formulations à longue durée d'action ne comblerait pas l'important besoin de santé des personnes ayant reçu un diagnostic du TDAH au Québec. Elle permettrait toutefois de devancer le recours à la catégorie de médicaments la plus susceptible de procurer des bénéfices à long terme.

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

Le coût mensuel de traitement par les différentes versions novatrices et génériques de psychostimulants à durée d'action courte et intermédiaire (méthylphénidate et dexamphétamine) varie de 3 à 122 \$. Celui des psychostimulants à longue durée d'action (méthylphénidate, sels mixtes d'amphétamine et lisdexamfétamine) varie quant à lui de 15 à 122 \$. Ces coûts sont calculés à partir des posologies recommandées par les monographies de produit, tous âges confondus.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse coût-conséquences a été effectuée par l'INESSS. Elle a pour but de comparer les formulations de psychostimulants à longue durée d'action aux formulations à durée d'action courte et intermédiaire pour la prise en charge du TDAH. Bien que leur reconnaissant toujours une efficacité et une innocuité comparables en vertu d'études cliniques, l'INESSS est d'avis que l'accumulation de preuves issues d'études en contexte de vie réelle permet d'attribuer certains avantages à l'utilisation de la formulation à longue durée d'action. En parallèle avec les coûts, ces avantages sont donc présentés dans le tableau ci-dessous, afin de mieux apprécier le rendement pharmacoéconomique de ces formulations.

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

Résultats de l'analyse coût-conséquences comparant les formulations à longue durée d'action à celles à durée d'action courte et intermédiaire pour le traitement du TDAH (INESSS)

	Formulation à longue durée d'action	Formulation à durée d'action courte et intermédiaire
COÛTS		
Administration	1 fois par jour	1 à 3 fois par jour
Coût de traitement mensuel ^{a,b}	Méthylphénidate : 25 \$ à 122 \$ Sels mixtes d'amphétamine : 27 \$ Lisdexamfétamine : 99 \$	Méthylphénidate : 21 \$ à 25 \$ Dexamphétamine : 84 \$ à 122 \$
Coût de traitement mensuel pondéré		
Selon la dose maximale ^c	110 \$	32 \$
Selon l'utilisation réelle ^d	67 \$	10 \$
CONSÉQUENCES		
Efficacité	Selon des études cliniques documentant le contrôle des symptômes du TDAH, l'efficacité des différentes formulations est comparable.	
Innocuité	Selon ces mêmes études cliniques, l'innocuité est comparable entre les différentes formulations en ce qui concerne les effets indésirables observés.	
Observance	L'adhésion au schéma posologique et la persistance du patient à suivre son traitement sont accrues en contexte de vie réelle avec les formulations à longue durée d'action.	
Tolérance	La tolérance, selon les études observationnelles, serait meilleure avec les formulations à longue durée d'action.	

- a Le coût de traitement mensuel est calculé selon la dose maximale recommandée par la monographie de produit. Ce coût pourrait être sous-estimé, car les doses recommandées par les lignes directrices canadiennes (CADDRA 2018) excèdent parfois la dose maximale recommandée par la monographie.
- b En raison des différents teneurs disponibles et des coûts de celles-ci, plusieurs combinaisons de teneurs existent pour une même posologie quotidienne. Le coût de traitement mensuel, pour certaines combinaisons, peut donc être supérieur à celui de la dose la plus élevée.
- c Ce coût est calculé selon la dose maximale recommandée par la monographie.
- d Ce coût est calculé selon les coûts quotidiens issus des données de facturation de la RAMQ.

Cette analyse, qui compare les conséquences et les coûts des différentes formulations de psychostimulants, a conduit à plusieurs constats pharmacoéconomiques :

- Selon la dose maximale recommandée par la monographie de produit et selon l'utilisation réelle des médicaments, le coût de traitement mensuel pondéré des psychostimulants à longue durée d'action est supérieur à celui des psychostimulants à durée d'action courte ou intermédiaire, soit de 78 \$ et de 57 \$, respectivement.
- Pour ce qui est de l'efficacité et de l'innocuité relatives des formulations à longue durée d'action et de celles à durée d'action courte ou intermédiaire, elles sont similaires, selon les données d'études cliniques disponibles.
- Selon des études cliniques observationnelles, l'accumulation de la preuve indique que l'observance est accrue avec les formulations à longue durée d'action. De plus, la facilité d'utilisation, grâce à une prise univoque, ainsi que la plus grande stabilité des concentrations plasmatiques qu'elles procurent concourent à accroître la tolérance et le contrôle des symptômes, comparativement aux formulations à durée d'action courte ou intermédiaire.

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

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

Répercussions sociétales du TDAH

Les répercussions sociales et économiques à long terme d'un meilleur contrôle du TDAH sont au cœur des préoccupations. Plusieurs études (Mannuzza 2008, Wilens 2011, Cussen 2012, Klein 2012, Nigg 2013, Fletcher 2014, Fredriksen 2014, Hartge 2018) documentent les répercussions du TDAH aussi bien chez les personnes atteintes que dans leur entourage et dans la société.

Ces études montrent notamment que les personnes souffrant de TDAH sont plus susceptibles :

- d'avoir un niveau scolaire et professionnel inférieur à celui qu'ils auraient pu avoir, considérant leur potentiel et celui des personnes ne souffrant pas de TDAH;
- d'avoir un statut socio-économique inférieur à celui des personnes n'ayant pas ce trouble;
- de développer un trouble de la personnalité, du comportement ou psychiatrique;
- de développer des troubles d'abus de substances;
- d'avoir des comportements criminels;
- d'avoir des conduites sexuelles à risques;
- de nécessiter une consultation médicale à la suite d'une blessure accidentelle;
- d'avoir un accident de la route;
- d'avoir une qualité de vie familiale moindre, marquée par davantage de conflits parentaux, de divorces et de méthodes d'éducation coercitives.

Effets du traitement sur les conséquences à long terme du TDAH

Plusieurs études montrent que les médicaments indiqués dans le traitement du TDAH affectent favorablement la santé de la population et les autres composantes du système de santé et de services sociaux. Bien que leur niveau de preuve ne soit pas élevé, en raison de leur nature observationnelle, elles indiquent, entre autres, une corrélation entre la prise en charge médicamenteuse du TDAH et :

- l'amélioration des résultats académiques, du statut professionnel, du fonctionnement social et de l'estime de soi (Prasad 2013, Arnold 2015, Harpin 2016);
- la diminution des troubles du comportement antisocial (Shaw 2012);
- la diminution des problèmes de dépendance (Shaw);
- la réduction du risque de développer des troubles psychiatriques (Biederman 2009);
- la réduction du risque de développer des comportements criminels (Lichtenstein 2012, Dalsgaards 2014);
- la réduction possible du risque de blessures accidentelles (Amiri 2017) et d'accidents de la route (Chang 2014), ce qui pourrait réduire le taux de mortalité chez les personnes souffrant du TDAH (Spencer 2014, Dalsgaards 2015).

D'autres éléments, moins bien documentés, mais qui peuvent entraîner des coûts sociaux importants, sont aussi évoqués. Il s'agit des aspects liés :

- à l'absentéisme au travail des parents d'enfants souffrant de ce trouble;
- à la perte de productivité au travail des adultes souffrant du TDAH;
- à leur capacité à assumer leur rôle parental et à gérer certains aspects de leur vie personnelle;

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

- aux conséquences physiques (blessures, accidents, obésité, infections transmissibles sexuellement et par le sang, grossesses non planifiées) pour le patient et son entourage, le cas échéant;
- à l'altération de la qualité de vie et aux conséquences psychologiques subies par le patient souffrant du TDAH et de son entourage.

Le TDAH non contrôlé ou contrôlé de manière sous-optimale a des conséquences majeures à long terme pour l'individu et pour la société, particulièrement aux périodes charnières de la vie que constituent l'enfance et l'adolescence, mais également à l'âge adulte. Cependant, rien n'indique que les médicaments à longue durée d'action réduisent davantage les conséquences négatives à long terme du TDAH que les médicaments à durée d'action courte ou intermédiaire utilisés de façon adéquate.

L'amélioration du contrôle, procurée par une meilleure adhésion au traitement en lien avec un schéma posologique moins contraignant et un profil de tolérance pouvant être plus acceptable pour certains patients, pourrait concourir à une réduction des conséquences négatives individuelles et collectives du TDAH.

En outre, les indications reconnues actuellement permettent l'accès aux psychostimulants à longue durée d'action seulement après l'essai infructueux des formulations à courte durée d'action. Elles ne sont donc pas cohérentes avec les lignes directrices canadiennes et internationales sur le TDAH (CADDRA 2018, Bolea-Alamañac 2014, Feldman 2018, Kooij 2014) qui préconisent l'utilisation des psychostimulants à longue durée d'action en première intention de traitement lorsque le recours à un traitement pharmacologique est nécessaire. Elles ne sont toutefois pas contradictoires avec les lignes directrices qui considèrent les psychostimulants, sans considération pour leur formulation, comme traitement de première intention (NICE 2018, SIGN 2009, AAP 2011, Felt 2014).

L'ampleur actuelle du recours au traitement pharmacologique du TDAH constitue une préoccupation importante. Une modification de l'indication reconnue pour le paiement des formulations à longue durée d'action ne devrait théoriquement pas conduire à un risque additionnel de mésusage ou de mauvaise utilisation. La problématique de la prise en charge globale du TDAH et de l'optimisation de l'approche multimodale, y compris de l'exactitude du diagnostic et de la rationalisation du recours à la médication, devrait être abordée dans le cadre de travaux de grande envergure. Les problèmes liés au diagnostic, à la place du traitement pharmacologique par rapport aux thérapies non médicamenteuses et à la prise en charge des patients au sein du réseau de la santé et des services sociaux québécois devraient constituer des priorités.

Analyse d'impact budgétaire

L'impact budgétaire de la modification de l'indication reconnue pour le paiement des psychostimulants à longue durée d'action, dans laquelle l'obligation d'utiliser un psychostimulant à durée d'action courte ou intermédiaire est retirée, a été calculé selon plusieurs hypothèses. Les estimations ont notamment été effectuées à partir des données de facturation de la RAMQ sur la période du 1^{er} janvier au 31 décembre 2017, soit les données les plus récentes disponibles avec 365 jours de suivi.

Réalisée uniquement chez les nouveaux utilisateurs de traitement pour le TDAH, elle s'est basée sur les éléments suivants :

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

- Une personne est considérée comme un nouvel utilisateur si elle n'a pas reçu de médicament pour le traitement du TDAH dans les 365 jours précédant sa première ordonnance de psychostimulants à durée d'action courte ou intermédiaire, et si elle était assurée en continu durant cette période.
- Parmi ceux-ci, les nouveaux utilisateurs ayant commencé leur traitement en monothérapie ont été considérés : ils ont été divisés en deux groupes et analysés séparément selon leur persistance ou non à suivre le traitement à 31 jours et leur durée moyenne de traitement.
- Il a été estimé, à partir des avis d'experts consultés, qu'advenant une modification du critère des psychostimulants à longue durée d'action, 85 % de ces nouveaux utilisateurs auraient pris un tel traitement plutôt qu'un psychostimulant à action courte ou intermédiaire.
- Un coût moyen quotidien du traitement pour chacune des catégories de psychostimulants a été calculé à partir des données de facturation de la RAMQ.

Impact budgétaire net de la modification de l'indication reconnue pour le paiement des psychostimulants à longue durée d'action

	An 1	An 2	An 3	Total
RAMQ ^a	383 613 \$	397 785 \$	412 001 \$	1 193 399 \$
Nombre de personnes	3 155	3 271	3 387	3 387 ^b
Analyses de sensibilité ^a	Sur 3 ans, coûts les plus faibles ^c			533 522 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés ^d			1 403 997 \$

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

b Le nombre total de personnes est basé sur l'hypothèse selon laquelle certains patients poursuivent leur traitement d'une année à l'autre.

c Les estimations sont réalisées en tenant compte du fait que 38 % des ordonnances de psychostimulants à durée d'action courte ou intermédiaire seraient transférées aux versions à longue durée d'action.

d Les estimations sont réalisées en tenant compte du fait que 100 % des ordonnances de psychostimulants à durée d'action courte ou intermédiaire seraient transférées aux versions à longue durée d'action.

Il ressort de cette analyse qu'un coût additionnel de 1,2 M\$ pourrait s'ajouter au budget de la RAMQ dans les trois années suivant la modification de l'indication reconnue pour le paiement, si le critère d'utilisation préalable des psychostimulants à durée d'action courte ou intermédiaire est retiré. En analyse de sensibilité, les parts de marché que les psychostimulants à longue durée d'action prendraient aux psychostimulants à durée d'action courte ou intermédiaire ont été modulées. Advenant que la totalité des ordonnances des nouveaux utilisateurs soit pour une formulation à longue durée d'action, les coûts sur trois ans seraient portés à 1,4 M\$, alors que s'il s'agissait d'une proportion de seulement 38 % des parts de marché, ils seraient plutôt d'environ 500 000 \$.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis de modifier l'indication reconnue pour le paiement des formulations à longue durée d'action d'amphétamine, de méthylphénidate et de lisdexamfétamine pour le traitement du TDAH, afin de permettre leur utilisation en première intention.

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

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

Motifs de la position unanime

- Les psychostimulants à longue durée d'action seraient mieux tolérés que ceux à durée d'action courte et intermédiaire, ce qui concourt à améliorer l'observance du traitement et la persistance du patient à suivre celui-ci.
- Il est supposé qu'en améliorant la tolérance et l'adhésion au traitement, les bénéfices procurés par les psychostimulants à longue durée d'action sur les aspects fonctionnels pourraient se traduire par une diminution des conséquences négatives individuelles et collectives du TDAH à long terme.
- Une modification de l'indication reconnue des formulations à longue durée d'action ne comblerait pas l'important besoin de santé des personnes qui ont reçu un diagnostic du TDAH au Québec. Elle permettrait néanmoins de devancer de plusieurs semaines le recours à la catégorie de médicaments qui semble la plus susceptible de procurer des bénéfices individuels et collectifs à long terme.
- Afin de limiter le risque que les psychostimulants à longue durée d'action soient employés pour d'autres usages n'ayant pas été évalués par l'INESSS, il est jugé prudent de maintenir leur inscription dans la section des médicaments d'exception.
- Bien que le coût de traitement des psychostimulants à longue durée d'action soit plus élevé que celui des formulations à durée d'action plus courte, il est difficile d'apprécier leur efficacité puisque les bénéfices qui se dégagent des études observationnelles sont difficilement quantifiables.
- La modification de l'indication reconnue pour le paiement des psychostimulants à longue durée d'action pourrait engendrer des coûts de 1,2 M\$ sur le budget de la RAMQ au cours des trois prochaines années

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, la modification de l'indication de paiement des formulations à longue durée d'action d'amphétamine, de méthylphénidate et de lisdexamfétamine constituerait une décision responsable, juste et équitable.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Amiri S, Sadeghi-Bazargani H, Nazari S, et coll.** Attention deficit/hyperactivity disorder and risk of injuries: A systematic review and meta-analysis. *J Inj Violence Res* 2017;9(2):95-105.
- **Arnold LE, Hodgkins P, Caci H, et coll.** Effect of treatment modality on long-term outcomes in attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review. *PLoS One* 2015;10(2):e0116407.
- **Biederman J, Monuteaux MC, Spencer T, et coll.** Do stimulants protect against psychiatric disorders in youth with ADHD? A 10-year follow-up study. *Pediatrics* 2009;124(1):71-8.
- **Bolea-Alamañac B, Nutt DJ, Adamou M, et coll.** Evidence-based guidelines for the pharmacological management of attention deficit hyperactivity disorder: Update on recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2014;28(3):179-203.
- **Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Alliance (CADDRA)** : Lignes directrices canadiennes pour le TDAH, quatrième édition, 2018.
- **Carlson GA, Kelly KL.** Stimulant rebound: How common is it and what does it mean? *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2003;13:137-42.

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

- **Chang Z, Lichtenstein P, D'Onofrio BM, et coll.** Serious transport accidents in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and the effect of medication: a population-based study. *JAMA Psychiatry* 2014;71(3):319-25.
- **Cussen A, Sciberras E, Ukoumunne OC, et coll.** Relationship between symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder and family functioning: a community-based study. *Eur J Pediatr* 2012;171(2):271-80.
- **Dalsgaard S, Nielsen HS, Simonsen M.** Consequences of ADHD medication use for children's outcomes. *J Health Econ* 2014;37:137-51.
- **Dalsgaard S, Østergaard SD, Leckman JF, et coll.** Mortality in children, adolescents, and adults with attention deficit hyperactivity disorder: a nationwide cohort study. *Lancet* 2015;385(9983):2190-6.
- **Feldman ME, Charach A, Bélanger SA, et coll.** ADHD in children and youth: Part 2—Treatment. *Paediatr Child Health* 2018;23(7):462–72.
- **Fletcher JM.** The effects of childhood ADHD on adult labor market outcomes. *Health Econ* 2014;23(2):159-81.
- **Fredriksen M, Dahl AA, Martinsen EW, et coll.** Childhood and persistent ADHD symptoms associated with educational failure and long-term occupational disability in adult ADHD. *Atten Defic Hyperact Disord* 2014;6(2):87-99.
- **Gajria K, Lu M, Sikirica V, et coll.** Adherence, persistence, and medication discontinuation in patients with attention-deficit/hyperactivity disorder - a systematic literature review. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2014;10:1543-69.
- **Harpin V, Mazzone L, Raynaud JP, et coll.** Long-term outcomes of ADHD: A systematic review of self-esteem and social function. *J Atten Disord* 2016;20(4):295-305.
- **Hartge J, Toledo P.** Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and its comorbid mental disorders: An evaluation of their labor market outcomes. *J Ment Health Policy Econ* 2018;21(3):105-21.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Pharmacocinétique, efficacité, innocuité et persistance au traitement avec les versions génériques de Concerta^{MC} comparativement à Concerta^{MC}. Rapport rédigé par Ann Lévesque. Québec, Qc : INESSS; 2018. 101 p. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/ServicesSociaux/INESSS_Pharmacocinetique_Concerta.pdf
- **Klein RG, Mannuzza S, Olzagasti MA, et coll.** Clinical and functional outcome of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder 33 years later. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69(12):1295-303.
- **Kooij JJS, Bijlenga D, Salerno L, et coll.** Updated European Consensus Statement on diagnosis and treatment of adult ADHD. *Eur Psychiatry* 2019;(56):14–34.
- **Lachaine J, Beauchemin C, Sasane R, et coll.** Treatment patterns, adherence, and persistence in ADHD: a Canadian perspective. *Postgraduate medicine* 2012;124(3):139-48.
- **Lage M, Hwang P.** Effect of methylphenidate formulation for attention deficit hyperactivity disorder on patterns and outcomes of treatment. *J Child Adol Psychop* 2004;14(4):575-81.
- **Lawson KA, Johnsrud M, Hodgkins P, et coll.** Utilization patterns of stimulants in ADHD in the Medicaid population: a retrospective analysis of data from the Texas Medicaid program. *Clin Ther* 2012;34(4):944-56.
- **Lichtenstein P, Halldner L, Zetterqvist J, et coll.** Medication for attention deficit-hyperactivity disorder and criminality. *N Engl J Med* 2012;367(21):2006-14.
- **Mannuzza S, Klein RG, Moulton JL.** Lifetime criminality among boys with attention deficit hyperactivity disorder: a prospective follow-up study into adulthood using official arrest records. *Psychiatry Res* 2008;160(3):237-46.
- **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management (Clinical Guideline NG87). 2018. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/ng87> (consulté le 1^{er} février 2019).
- **Nigg JT.** Attention-deficit/hyperactivity disorder and adverse health outcomes. *Clin Psychol Rev* 2013;33(2):215-28.
- **Palli SR, Kamble PS, Chen H, et coll.** Persistence of stimulants in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2012;22(2):139-48.

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

- **Prasad V, Brogan E, Mulvaney C, et coll.** How effective are drug treatments for children with ADHD at improving on-task behaviour and academic achievement in the school classroom? A systematic review and meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2013;22(4):203-16.
- **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Management of attention deficit and hyperkinetic disorders in children and young people (Clinical Guideline 112) 2009. Disponible à: <http://www.sign.ac.uk/sign-112-management-of-attention-deficit-and-hyperkinetic-disorders-in-children-and-young-people.html> (consulté le 1^{er} février 2019).
- **Shaw M, Hodgkins P, Caci H, et coll.** A systematic review and analysis of long-term outcomes in attention deficit hyperactivity disorder: effects of treatment and non-treatment. *BMC Medicine* 2012;10:99.
- **Spencer TJ, Faraone SV, Tarko L, et coll.** Attention-deficit/hyperactivity disorder and adverse health outcomes in adults. *J Nerv Ment Dis* 2014;202(10):725-31.
- **Wilens TE, Martelon M, Joshi G, et coll.** Does ADHD predict substance-use disorders? A 10-year follow-up study of young adults with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011;50(6):543-53.

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

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

RESTORE^{MC} INTERFACE ARGENT – Traitement des plaies

Avis transmis à la ministre en mai 2019

Marque de commerce : Restore Interface Argent

Dénomination commune : Pansement antimicrobien – argent

Fabricant : Hollister

Forme : Pansement

Dimensions : 100 cm² à 200 cm² (surface active) et 201 cm² à 500 cm² (surface active)

Refus d'inscription

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande à la ministre de ne pas inscrire sur les listes des médicaments les pansements suivants :

- Restore^{MC} Interface Argent (10 cm x 12,5 cm – 125 cm²)
- Restore^{MC} Interface Argent (15 cm x 20 cm – 300 cm²)

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Restore^{MC} Interface Argent est une gamme de pansements dont la capacité d'absorption est limitée. Ces pansements sont constitués de particules d'hydrocolloïde mélangées à de la vaseline, auxquelles du sulfate d'argent est incorporé. La technologie lipido-colloïde TRIACT^{MC} dont les pansements sont dotés vise à maintenir l'équilibre d'humidité entre le pansement et la plaie, en plus de réduire la douleur lors de son retrait. Présentement, aucun pansement antimicrobien de cette composition n'est inscrit sur les listes des médicaments. Par contre, y figurent, à certaines conditions, trois pansements d'argent non absorbants : Acticoat^{MC}, Acticoat Flex 3^{MC} et Tegaderm 3M^{MC} pansement aux ions d'argent. Y figurent également, à certaines conditions, les pansements Restore^{MC} Pansement Hydrocellulaire Argent constitués d'une combinaison d'une mousse de polyuréthane et d'une enduction, côté plaie, dont la composition est identique à celle de Restore^{MC} Interface Argent. Il s'agit de la quatrième évaluation de Restore^{MC} Interface Argent par l'INESSS.

BREF HISTORIQUE

Février 2010 Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments – Valeur thérapeutique

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

Octobre 2017 [Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments](#)

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

L'INESSS a reconnu, en 2017, la valeur thérapeutique de Restore^{MC} Interface Argent. Son usage avait été jugé pertinent d'un point de vue clinique pour traiter des plaies infectées, lorsque combiné à un

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

pansement secondaire absorbant, comme c'est le cas pour les autres pansements d'argent non absorbants déjà inscrits (Acticoat^{MC}, Acticoat Flex 3^{MC} et Tegaderm 3M^{MC} pansement aux ions d'argent). Toutefois, aucun avantage thérapeutique n'avait pu lui être attribué par rapport à ces comparateurs, faute de données cliniques comparatives.

Pour cette quatrième évaluation, le fabricant a soumis trois études (Bernard 2005, Ma 2006 et Tan 2009). Ces dernières n'ont toutefois pas été retenues puisqu'elles ne portent pas sur le pansement à l'étude, ni sur les comparateurs désignés qui sont les pansements d'argent non absorbants déjà inscrits. De plus, elles n'évaluent pas les plaies infectées et l'une d'entre elles est une étude *in vitro*. En l'absence de données cliniques pertinentes, il n'est pas possible d'accorder d'avantage thérapeutique à Restore^{MC} Interface Argent par rapport à ses comparateurs.

Perspective du clinicien

Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent de lettres de professionnels du réseau de la santé, y compris des chirurgiens plasticiens, des infirmières et un gestionnaire, que le fabricant nous a fait parvenir.

D'une part, le non-remboursement des pansements Restore^{MC} Interface Argent occasionne une rupture de la continuité des soins pour les patients les ayant utilisés en établissements de santé. D'autre part, ils se distinguent notamment par une réduction de la douleur lors du changement de pansement et la simplicité d'utilisation pour le personnel soignant. En outre, ces cliniciens suggèrent de changer les pansements tous les sept jours, contrairement aux directives du fabricant qui recommandent de les changer quotidiennement à trois jours. Par ailleurs, ils recommandent l'utilisation des pansements Restore^{MC} Interface Argent en prévention des infections, ce qui n'est pas indiqué par les modalités actuelles de remboursement des pansements antimicrobiens – argent.

Besoin de santé

Il existe présentement plusieurs options thérapeutiques inscrites sur les listes des médicaments pour le traitement des plaies, notamment différents pansements antimicrobiens à base d'argent, dont certains sont dotés d'une interface non adhérente. Les informations soumises dans la présente réévaluation ne permettent pas d'accorder une valeur incrémentale aux pansements Restore^{MC} Interface Argent par rapport à ses comparateurs, soit les pansements d'argent non absorbants déjà inscrits. En l'absence de bénéfices cliniques incriminaux clairement démontrés pour la gamme des pansements Restore^{MC} Interface Argent, l'INESSS estime qu'elle ne comble aucun besoin de santé particulier et représente une alternative par rapport aux produits déjà inscrits.

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

Le prix de vente garanti d'un format de 10 pansements Restore^{MC} Interface Argent aux dimensions de 10 cm x 12,5 cm – 125 cm² et de 15 cm x 20 cm – 300 cm² est, respectivement, de 77,96 \$ et 187,50 \$.

L'évaluation économique des pansements vise à comparer les pansements Restore^{MC} Interface Argent à ceux des gammes Acticoat^{MC}, Acticoat Flex 3^{MC} et Tegaderm 3M^{MC} pansement aux ions d'argent. Ces derniers, inscrits sur la *Liste des médicaments*, sont jugés pertinents pour les raisons mentionnées précédemment. Toutefois, puisque seul Tegaderm 3M^{MC} pansement aux ions d'argent offre des dimensions de surface active qui s'apparentent à celles des pansements étudiés, seul ce dernier est

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

retenu aux fins de la comparaison des coûts. Les résultats de l'analyse sont présentés dans le tableau suivant.

Comparaison des coûts des pansements Restore^{MC} Interface Argent et des pansements non absorbants appartenant à la catégorie « pansement antimicrobien – argent » (INESSS)

Restore ^{MC} Interface Argent		Pansements antimicrobiens – argent (non absorbants)		
Dimension – surface active	Coût par cm ² de surface active ^a	Surface active	Coût par cm ² de surface active ^a	
			Moyenne	Médiane
10 cm x 12,5 cm - 125 cm ²	0,0624 \$	100 cm ² à 200 cm ²	0,0405 \$	0,0405 \$
15 cm x 20 cm - 300 cm ²	0,0625 \$	201 cm ² à 500 cm ²	0,0388 \$	0,0388 \$

Le coût par cm² de surface active des pansements à l'étude est supérieur à la moyenne et à la médiane des coûts par cm² de surface active de leurs comparateurs respectifs.

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

L'inscription des pansements Restore^{MC} Interface Argent entraînerait des coûts sur le budget de la RAMQ.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

Il est recommandé à la ministre de ne pas inscrire les deux pansements Restore^{MC} Interface Argent sur les listes des médicaments.

Cet avis repose sur les éléments suivants:

- La valeur thérapeutique des pansements Restore^{MC} Interface Argent a déjà été reconnue pour traiter des plaies infectées, lorsqu'ils sont combinés à un pansement secondaire absorbant.
- Aucun avantage thérapeutique ne peut être attribué à Restore^{MC} Interface Argent, par rapport à ses comparateurs, en l'absence de données cliniques comparatives.
- Les données actuelles ne démontrent pas que les pansements Restore^{MC} Interface Argent combleraient un besoin de santé.
- Son coût par cm² de surface active est supérieur à la moyenne et à la médiane de ceux de ses comparateurs.
- Des coûts additionnels seraient anticipés sur le budget de la RAMQ.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

Puisque les critères préétablis étaient satisfaits, l'INESSS a offert au fabricant la possibilité de soumettre une baisse de prix afin que son produit puisse être considéré comme une option de traitement efficace. Le fabricant ne s'en est toutefois pas prévalu.

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

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Bernard FX, Barrault C, Juchaux F, et coll.** Stimulation of the proliferation of human dermal fibroblasts in vitro by a lipidocolloid dressing. *J Wound Care* 2005;14(5):215-20.
- **Ma KK, Chanet MF et Pang SMC.** The effectiveness of using a lipido-colloid dressing for patients with traumatic digital wounds. *Clin Nurs Res* 2006;15(2):119-34.
- **Tan PWW, Hoet WC et Song C.** The use of Urgotul™ in the treatment of partial thickness burns and split-thickness skin graft donor sites: a prospective control study. *Int Wound J* 2009;6(4):295-300.

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

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

RITUXAN^{MC} et RITUXAN^{MC} SC– Lymphome

Avis transmis à la ministre en mai 2019

Marques de commerce : Rituxan et Rituxan SC

Dénomination commune : Rituximab

Fabricant : Roche

Formes : Solution pour perfusion I.V. et solution injectable S.C.

Teneurs : 10 mg/ml (10 ml et 50 ml) (Sol. Perf. I.V.) et 120 mg/ml (11,7 ml) (Sol. Inj. S.C.)

Modification des indications reconnues

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande à la ministre de modifier deux des indications reconnues pour le rituximab de la *Liste des médicaments – Établissements*. Ces indications concernent le traitement du lymphome.

Condition

- Médicament d'exception.

Indications reconnues proposées pour le rituximab intraveineux

- ◆ En monothérapie ou en association avec une chimiothérapie, pour le traitement des personnes atteintes d'un lymphome exprimant le CD20.

Un maximum de 8 cycles est autorisé.

Il est à noter que le rituximab n'est pas autorisé pour le traitement d'un lymphome indolent qui a progressé pendant un traitement incluant un anticorps dirigé contre le CD20, ou qui a progressé dans les 6 mois suivant la fin de ce traitement.

- ◆ En monothérapie pour le traitement d'entretien des personnes atteintes d'un lymphome indolent ayant répondu au traitement avec le rituximab administré en monothérapie ou en association avec les protocoles de chimiothérapie CHOP ou CVP.

Indications reconnues proposées pour le rituximab sous-cutané

- ◆ En monothérapie ou en association avec une chimiothérapie pour le traitement des personnes atteintes d'un lymphome folliculaire.

Un maximum de 8 cycles de rituximab est autorisé.

Il est à noter que le rituximab n'est pas autorisé si la maladie a progressé pendant un traitement incluant un anticorps dirigé contre le CD20, ou si elle a progressé dans les 6 mois suivant la fin de ce traitement.

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

- ◆ En monothérapie pour le traitement d’entretien des personnes atteintes d’un lymphome folliculaire ayant répondu au traitement avec le rituximab administré en monothérapie ou en association avec les protocoles de chimiothérapie CHOP ou CVP.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique murin/humain dirigé contre l’antigène CD20. Il est utilisé notamment pour le traitement de lymphopathies malignes exprimant le CD20. Parmi celles-ci, on retrouve les formes indolentes et agressives de différents types de lymphome.

Ce médicament est commercialisé au Canada sous forme de solution pour perfusion intraveineuse (IV) depuis plusieurs années. Plus récemment, une nouvelle formulation pour administration sous-cutanée (SC), a été commercialisée. Au Canada, la forme IV est indiquée pour le traitement du lymphome non hodgkinien (LNH), de la leucémie lymphoïde chronique (LLC), de la polyarthrite rhumatoïde et de la maladie de Wegener, alors que la forme SC est indiquée pour le traitement du LNH et de la LLC. En clinique, son utilisation dépasse largement les indications reconnues de Santé Canada.

BREF HISTORIQUE

Rituxan^{MC}

Octobre 2000 Avis d’inscription à la Liste Établissements – Médicament d’exception

Février 2007 [Avis d’ajout d’une indication reconnue – Liste Établissements](#)

Rituxan^{MC} SC

Septembre 2018 [Avis d’inscription à la Liste Établissements - Médicament d’exception](#)

Les indications reconnues en vigueur sont les suivantes :

- ◆ pour le traitement des patients atteints d’un lymphome non hodgkinien de type B, CD20 positif, folliculaire ou de faible grade, réfractaire ou récidivant.
- ◆ pour le traitement d’entretien des personnes atteintes d’un LNH folliculaire ayant répondu à un traitement d’induction, et ce, jusqu’à progression de la maladie ou pour une période maximale de 2 ans.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte d’évaluation

Il s’agit d’une réévaluation, à l’initiative de l’INESSS, des indications reconnues du rituximab à la *Liste des médicaments – établissements* pour le traitement du lymphome à la suite du constat que celles-ci ne correspondent plus aux données probantes actuelles, ni à l’utilisation généralement acceptée de ce médicament en pratique clinique. L’objectif des présents travaux est d’arrimer les critères d’utilisation aux pratiques actuelles en se basant sur des preuves scientifiques et en prenant soin d’éviter tout risque d’usage non optimal. Au cours de cette réévaluation, des pharmaciens d’établissements et des médecins spécialistes œuvrant en oncologie ont été consultés.

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

Analyse des données

Une revue de littérature non systématique a été réalisée afin de retracer les études comparatives portant sur le rituximab, en monothérapie ou en association avec une chimiothérapie, en induction ou en traitement d'entretien, pour le traitement de différents types de lymphome. Les résultats des études retenues sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Sommaire des études publiées pour le rituximab IV

Auteur et année Devis	Traitements comparés	Population	Résultats des paramètres d'efficacité d'intérêt
LYMPHOME DIFFUS À GRANDES CELLULES B			
Coiffier 2010 Phase III	8 cycles : A) R-CHOP B) CHOP	399 patients, stades II à IV, 1 ^{re} intention	SSP médiane : 4,8 ans (A) c. 1,2 ans (B), (p < 0,001) SG médiane : 8,4 ans (A) c. 3,5 ans (B), (p < 0,001)
Pfreundschuh 2011 Phase III	6 cycles : A) R-CHOP B) CHOP	824 patients, stades I à IV, 1 ^{re} intention	SSE à 6 ans : 74,3 % (A) c. 55,8 % (B), (p < 0,0001) SG à 6 ans : 90,1 % (A) c. 80,0 % (B), (p = 0,046)
LYMPHOME FOLLICULAIRE			
Hiddemann 2005 Phase III	6 ou 8 cycles : A) R-CHOP B) CHOP	428 patients, stades III et IV, 1 ^{re} intention	Échec : 12,6 % (A) c. 29,8 % (B), (p < 0,001) Décès : 2,7 % (A) c. 8,3 % (B), (p = 0,016)
Marcus 2008 Phase III	8 cycles : A) R-CVP B) CVP	201 patients Stades III et IV, 1 ^{re} intention	SSP médiane : 34 mois (A) c. 15 mois (B), (p < 0,001) SG à 4 ans : 83 % (A) c. 77 % (B), (p = 0,029)
Schulz 2007 Méta-analyse	A) R-chimio B) chimio	1 943 patients, divers lymphomes indolents, 1 ^{re} intention	SG : RRI : 0,65 (0,54 à 0,78)
van Oers 2010 Phase III	Tx d'entretien A) R x 2 ans B) Observation	465 patients, Entretien après traitement maladie en rechute ou réfractaire	SSP médiane : 3,7 ans (A) c. 1,3 ans (B), RRI : 0,55 (p < 0,001) SG à 5 ans : 74 % c. 64 %, RRI : 0,70 (p = 0,07)
Salles 2013 Phase III	Tx d'entretien A) R x 2 ans B) Observation	1 018 patients principalement lymphome folliculaire, Entretien après traitement de 1 ^{re} intention	SSP à 6 ans : 59,2 % (A) c. 42,7 % (B), RRI 0,58 (p < 0,0001) SG à 6 ans : 87,4 % (A) c. 88,7 % (B)
LYMPHOME DE LA ZONE MARGINALE			
Zucca 2017 Phase III	A) R-Chl B) Chl	454 patients, Sous-type MALT, ≥ 1 ^{re} intention	SSE à 5 ans : 68 % (A) c. 51 % (B), RRI : 0,54 (p = 0,0009) SG à 5 ans : 90 % (A) c. 89 % (B), RRI : 1,24 (0,69 à 2,23)
LYMPHOME À CELLULES DU MANTEAU			
Lenz 2005 Phase III	6 cycles : A) R-CHOP B) CHOP	122 patients, Stades avancés, 1 ^{re} intention	SSP médiane : 21 mois (A) c. 14 mois (B), (p = 0,0131)
Rule 2016 Phase II/III	A) R-FC B) FC	370 patients, 1 ^{re} intention	SSP médiane : 29,8 mois (A) c. 14,9 mois (B), RRI : 0,53 (p < 0,001)

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

			SG médiane : 44,5 mois (A) c. 37,0 mois (B), RRI : 0,69 (p = 0,005)
Abrahamsson 2014 Données de vie réelle	Information non présentée	1 389 patients (dont 766 ont reçu R)	Rituximab = facteur indépendant d'amélioration de la survie dans une analyse multivariée RRI : 0,66 (p = 0,001)
Le Gouill 2017 Phase III	Post-autogreffe : A) R x 3 ans B) Observation	299 patients, stades II à IV, traitement d'entretien	SSP à 4 ans : 83 % (A) c. 64 % (B), RRI : 0,40 (p < 0,001) SG à 4 ans : 89 % (A) c. 80 % (B), RRI : 0,50 (p = 0,04)
LYMPHOME DE BURKITT			
Ribrag 2016 Phase III	A) R-Chimio B) chimio	260 patients 1 ^{re} intention	SSE à 3 ans : 75 % (A) c. 62 % (B), (p = 0,024) SG à 3 ans : 83 % (A) c. 70 % (B), (p = 0,011)
MACROGLOBULINÉMIE DE WALDENSTRÖM			
Buske 2009 Phase III	A) R-CHOP B) CHOP	69 patients avec LLP (dont 48 patients MW), 1 ^{re} intention	Population totale: DET : 63 mois (A) c. 22 mois (B), (p = 0,0033) SG médiane : na c. na, p = 0,11 Sous-groupe MW: DET : 63 mois (A) c. 22 mois (B), (p = 0,0241) SG médiane : na c. na (p = 0,28)

ChI : Chlorambucil; CHOP : Chimiothérapie incluant cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone; CVP : Chimiothérapie incluant cyclophosphamide, vincristine, prednisone; DET : délai avant échec au traitement; Échec : Échec au traitement; FC : Chimiothérapie incluant fludarabine et cyclophosphamide; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; IV : Intraveineux; LLP : Lymphome lymphoplasmocytaire; MALT : *Mucosa-associated lymphoid tissue*; MW : Macroglobulinémie de Waldenström; na : Non atteinte; R : Rituximab; RRI : Rapport des risques instantanés (*hazard ratio*); SG : Survie globale; SSE : Survie sans évènement; SSP : Survie sans progression; Tx : Traitement.

Les résultats des études appuient les usages en clinique du rituximab pour le traitement de divers types et stades de lymphomes, ainsi qu'en association avec divers protocoles de chimiothérapie. Les résultats présentés concernent le traitement d'induction, ainsi que celui d'entretien. L'ensemble des résultats démontre que le rituximab procure des bénéfices significatifs en termes de survie sans progression, de délai avant l'échec au traitement ou de survie globale. Les données sont d'un bon niveau de preuve, certaines études présentent des résultats considérés comme matures en raison de suivis médians prolongés.

Sommaire des études publiées pour le rituximab SC (dose de 1 400 mg)

Auteur et année Devis	Traitements comparés	Population	Résultats des paramètres d'efficacité d'intérêt
Lugtenburg 2017 Phase IIIb	En association avec chimio : A) R IV cycle 1 puis SC cycles 2 à 8 B) R IV cycles 1 à 8	576 patients, LDGCB, 1 ^{re} intention	RC/RCu : 50,6 % (A) c. 42,4 % (B), (p = 0,076) SSP : 72,2 % (A) c. 78,5 % (B), (p = 0,175)
Davies 2017 Phase III	En association avec chimio : A) R IV suivi de R IV en entretien B) R IV cycle 1 puis SC ensuite, suivi de R SC en entretien	410 patients, Lymphome folliculaire, 1 ^{re} intention	RTO : 84,9 % (A) vs 84,4 % (B) SSP : RRI : 0,84 (0,57 à 1,23)

IV : Intraveineux; LDGCB : lymphome diffus à grandes cellules B; RC : Réponse complète; RCu : Réponse complète non confirmée; RTO : Réponse tumorale objective; R : rituximab; SC : Sous-cutané; SSP : Survie sans progression.

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

La littérature scientifique qui appuie l'usage du rituximab SC, dont la commercialisation est plus récente, est moins exhaustive que celle portant sur le rituximab IV. Les résultats montrent, qu'en association avec la chimiothérapie, le rituximab administré par la voie SC en traitement de première intention, procure un taux de réponse tumorale d'ampleur comparable à celui obtenu avec le rituximab IV chez des personnes atteintes d'un lymphome folliculaire ou d'un lymphome diffus à grandes cellules B.

Évaluations de l'INESSS concernant d'autres médicaments

Il est à noter que lors d'évaluations précédentes, l'INESSS a reconnu le rituximab comme étant un comparateur ou un traitement antérieur adéquat, bien que l'indication ciblée ne soit pas inscrite à la *Liste des médicaments – Établissements*. Cela est le cas pour les évaluations de la bendamustine (Treanda^{MC}) pour le traitement du lymphome folliculaire, d'ibrutinib (Imbruvica^{MC}) pour le traitement du lymphome du manteau et de la macroglobulinémie de Waldenström et de Gazyva^{MC} (obinutuzumab) pour le traitement du lymphome folliculaire en première intention. Ainsi, bien que l'évaluation du rituximab n'ait pas été effectuée formellement pour ces indications selon l'ensemble des aspects prévus à la loi, l'INESSS a indirectement reconnu sa valeur thérapeutique dans ces cas.

Perspective du clinicien

Les éléments mentionnés proviennent des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Ce médicament étant utilisé depuis plusieurs années, ceux-ci ont une expérience clinique appréciable avec cette molécule. Ils constatent que l'utilisation actuelle du rituximab dans leurs centres dépasse largement les indications reconnues par l'INESSS. Les cliniciens consultés soulignent l'importance que les indications reconnues s'approchent de la pratique clinique, en autant que celles-ci soient en lien avec des données probantes de bonne qualité. Ils sont soucieux d'éviter les risques d'usage non optimal.

Besoin de santé

Le besoin de santé est comblé puisque le rituximab est déjà utilisé dans le contexte proposé par les indications reconnues modifiées. Cependant, il est possible que son usage actuel diffère d'un centre hospitalier à un autre, ce qui peut entraîner des iniquités pour la population atteinte d'un lymphome.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique du rituximab par voie IV est démontrée pour le traitement de différents types de lymphome et que celle du rituximab par voie SC est démontrée pour le traitement du lymphome folliculaire.

Motifs de la position unanime

- Nombreuses sont les études portant sur le rituximab IV pour le traitement de divers lymphomes. Les résultats démontrent des bénéfices cliniquement significatifs en termes de survie sans progression ou de survie globale.
- Les données appuient l'usage du rituximab IV pour le traitement de plusieurs types de lymphome pour le traitement de première intention ou pour celui d'une maladie

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

réfractaire ou récidivante, en monothérapie ou en association avec différents protocoles de chimiothérapie, en traitement d'induction ou d'entretien.

- Les données évaluées sont plus exhaustives avec la formulation IV que celle SC, ce qui justifie la distinction entre les indications proposées pour chacune des deux formes.
- La démarche répond aux besoins des patients, notamment en ce qui concerne l'accès équitable aux médicaments requis par leur état de santé dans l'ensemble des établissements de santé.

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

Le prix d'une fiole contenant 1 400 mg de rituximab SC est de 2 888,51 \$, tandis qu'il est de 2 265,50 \$ et 453,10 \$ pour une fiole contenant 500 mg et 100 mg de rituximab IV, respectivement. Leur coût de traitement par cycle de 21 jours, à raison d'une dose fixe de 1 400 mg ou d'une dose de 375 mg/m², est de 2 889 \$ et de 2 939 \$, respectivement. Ces coûts sont calculés pour une personne d'une surface corporelle de 1,73 m².

Du point de vue pharmacoéconomique, une revue de la littérature ciblée a été effectuée. Elle avait pour objectif d'identifier les études pharmacoéconomiques de type coût-utilité et coût-efficacité publiées depuis 2009 évaluant l'efficacité du rituximab lorsqu'il est utilisé en association à une chimiothérapie pour le traitement du lymphome. La recherche d'information scientifique a été effectuée dans la base de données MEDLINE. De plus, une recherche spécifique a été menée afin de répertorier les études ou documents qui n'ont pas été publiés dans des périodiques ayant un processus de révision par les pairs. La démarche a permis d'identifier 13 études et deux revues de la littérature. Parmi ces études, huit évaluaient l'efficacité du rituximab dans le lymphome folliculaire, trois dans le LDGCB, une dans le lymphome du manteau et une autre dans le LNH avancé ou indolent.

En considérant les différents objectifs de la réévaluation des indications reconnues pour le rituximab et l'absence d'étude pharmacoéconomique dans les formes plus rares de lymphome, une synthèse des principales études pharmacoéconomiques ayant évalué le rituximab dans le traitement de première intention du lymphome folliculaire et le traitement du lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) a été réalisée. Les études présentées dans le tableau ci-dessous ont été sélectionnées, car elles répondaient à au moins une des conditions suivantes : 1) elles ont été réalisées en contexte canadien et 2) les traitements comparés étaient appropriés.

Sommaire des principales études pharmacoéconomiques évaluant le rituximab pour le traitement du lymphome

Traitements comparés	Population	Description du modèle économique	RCUI ou RCEI ^a
LYMPHOME FOLLICULAIRE			
Papaioannou D, et coll. (2012) – contexte anglais			
R-CVP c. CVP R-CHOP c. CHOP R-MCP c. MCP	Lymphome folliculaire de stade III ou IV n'ayant jamais été traité	<ul style="list-style-type: none"> • Modèle semi-markovien à 4 états de santé : SSP1, SSP2, progression, décès • Horizon temporel de 25 ans • Données cliniques issues d'ERC pour chacune de ces comparaisons • Coûts : médicament et administration, monitoring et suivi, traitements subséquents 	<u>Sans entretien</u> R-CVP c. CVP : 14 728 \$/QALYg R-CHOP c. CHOP 20 434 \$/QALYg R-MCP c. MCP

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

		et soins de fin de vie <ul style="list-style-type: none"> Perspective du système de santé 	17 510 \$/QALYg <u>Avec R en entretien</u> R-CVP c. CVP 28 480 \$/QALYg R-CHOP c. CHOP 40 757 \$/QALYg R-MCP c. MCP 38 318 \$/QALYg
Ray JA, et coll. (2010) – contexte anglais			
R-MCP c. MCP R-CVP c. CVP R-CHOP c. CHOP R-CHVPi c. CHVPi	Lymphome folliculaire n'ayant jamais été traité	<ul style="list-style-type: none"> Modèle de Markov à 3 états de santé : SSP, progression et décès Horizon temporel à vie Données cliniques issues d'ERC pour chacune de ces comparaisons Coûts considérés : médicament et administration, monitoring et suivi, traitements subséquents Perspective du système de santé 	R-MCP c. MCP 15 358 \$/QALYg R-CVP c. CVP 17 749 \$/QALYg R-CHOP c. CHOP 21 996 \$/QALYg R-CHVPi c. CHVPi 17 508 \$/QALYg
LYMPHOME DIFFUS À GRANDES CELLULES B (LDGCB)			
Johnston KM, et coll. (2010) – contexte canadienne			
R-CHOP c. CHOP	LDGCB n'ayant jamais été traité chez deux populations distinctes : < 60 ans ou ≥ 60 ans	<ul style="list-style-type: none"> Modèle de microsimulation basé sur les données de lymphome du registre BCCA Horizon temporel de 15 ans Données cliniques issues du registre de l'agence du cancer de la Colombie-Britannique Coûts : traitement, visites en oncologie, temps en soins infirmiers, analyses biomédicales, hospitalisations et coûts en lien avec la greffe de cellules souches 	Patient < 60 ans 22 955 \$/QALYg Patients ≥ 60 ans 7 018 \$/QALYg
Khor S, et coll. (2014) – contexte canadienne			
R-CHOP c. CHOP	LDGCB n'ayant jamais été traité	<ul style="list-style-type: none"> Étude populationnelle menée en Ontario avec coûts directs et données sur la survie extraits directement d'un registre Appariement des deux cohortes de patients selon 1) âge et intensité du traitement, 2) score de propension (sexe, comorbidité, histologie, etc.) Ajustement des résultats afin de tenir compte de la censure des observations Horizon temporel de 3 ans et 5 ans Données cliniques issues du croisement de plusieurs bases de données médico-administratives de l'Ontario Coûts : médicament et administration, monitoring et suivi, traitements subséquents, hospitalisation, soins à domicile et soins de fin de vie 	Horizon 3 ans 159 874 \$/AVG Horizon 5 ans 71 485 \$/AVG

AVG : Année de vie gagnée; BCCA : *British Columbia Cancer Agency*; CHOP : Cyclophosphamide + doxorubicine + vincristine + prednisone; CHVPi : Cyclophosphamide + étoposide + doxorubicine + prednisolone + interferon alpha; CVP : Cyclophosphamide + vincristine + prednisone; ERC : essai randomisé contrôlé; MCP : Mitoxantrone + chlorambucil + prednisolone; SSP : État de

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

survie sans progression; SSP1 : État de survie sans progression/traitement de 1^{re} intention; SSP2 : État de survie sans progression/traitement de 2^e intention; QALYg : Année de vie gagnée pondérée par la qualité; R : Rituximab; RCEI : Ratio coût-efficacité incrémental; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental.

a Tous les coûts sont exprimés en dollars canadiens 2019. Lorsque nécessaire, ceux-ci ont été convertis à l'aide du taux de parité de pouvoir d'achat de l'OCDE (lorsque indiqué en monnaie étrangère) puis ramené en dollars canadiens constants de 2019 en appliquant le taux d'inflation disponible sur le site de Statistique Canada (groupe soins de santé et soins personnels).

Les études de Papaioannou (2012) et Ray (2010) montrent que lorsque l'on compare l'effet d'ajouter rituximab à différents protocoles de chimiothérapies pour le traitement de première intention du lymphome folliculaire, son ratio coût-utilité incrémental (RCUI) varie de 14 700 \$/QALY gagné à 22 000 \$/QALY gagné. En ce qui concerne le traitement de première intention du LDGCB, l'étude de Johnston (2010) suggère des résultats comparables par rapport à un protocole de chimiothérapies (7 000 \$/QALY gagné et 23 000 \$/QALY gagné). L'étude de Khor (2014), effectuée sur un horizon temporel d'au plus 5 ans, montre plutôt que son ratio coût-efficacité incrémental serait d'environ 71 000 \$ par année de vie gagnée (AVG). Les courts horizons temporels retenus dans cette étude ne permettent toutefois pas de capturer adéquatement l'ensemble des bénéfices de santé et des coûts des traitements comparés.

Dans l'ensemble, cette recherche d'information scientifique a permis de répertorier les principales études pertinentes à l'évaluation de l'efficacité du rituximab IV pour le traitement du lymphome. Ces études ont été jugées de bonne qualité méthodologique. Compte tenu de l'impossibilité de valider la totalité des intrants de ces analyses, une incertitude demeure. Malgré cette incertitude, l'INESSS estime plausibles les résultats cliniques et les coûts générés.

Analyse d'impact budgétaire

L'impact budgétaire net attendu des modifications proposées au rituximab IV serait neutre ou marginal pour le budget des établissements de santé, considérant qu'il s'agit de coûts déjà engagés.

Une analyse d'impact budgétaire pour la modification des indications reconnues du rituximab SC pour le traitement du lymphome folliculaire a quant à elle été réalisée. Elle s'est appuyée sur l'analyse précédemment effectuée en 2018 lors de l'évaluation du rituximab SC pour le traitement du lymphome folliculaire récidivant ou réfractaire (INESSS 2018). Elle repose sur des données épidémiologiques, ainsi que sur des postulats appuyés par des données non publiées et des avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

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

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT	
Taux d'incidence du lymphome folliculaire	2,7 cas par 100 000 personnes-année
Proportion de patients recevant un traitement à base de rituximab en première intention de traitement	92 %
Introduction des patients dans l'analyse	Introduction progressive
Nombre de personnes à traiter (3 ans)	314, 320, 327
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS	
Parts de marché du rituximab sous-cutané (3 ans)	50 %, 70 %, 90 %
Provenance de ces parts de marché	Rituximab intraveineux
COÛT DES TRAITEMENTS	
Coût moyen du rituximab intraveineux	58 790 \$
Coût moyen du rituximab sous-cutané	57 829 \$

L'impact budgétaire de l'INESSS considère les éléments suivants :

- Proportion de patients recevant un traitement à base de rituximab en première intention de traitement : Selon les experts consultés, la proportion de 92 % utilisée dans l'avis de Rituxan^{MC} SC publié en 2018 reste toujours appropriée.
- Coût des traitements : Afin de déterminer le coût moyen du rituximab, tant SC que IV, le nombre maximal de cycles, soit 8 cycles d'induction et 12 cycles d'entretien, est retenu. L'INESSS se base sur ce qui est observé dans l'étude de Salles (2011).
- Parts de marché du rituximab SC : En considérant les bénéfices associés à la voie d'administration sous-cutanée, les experts consultés ont jugés que les parts de marché du rituximab IV seraient grandement diminuées advenant une modification de l'indication du rituximab de la forme sous-cutanée.

Il convient également de mentionner que, en raison du manque de données fiables, l'analyse ne tient pas compte des patients présentement en traitement (induction ou entretien) qui opéreraient pour le rituximab SC en cours de traitement. La considération de cet élément aurait toutefois eu pour effet d'augmenter les économies anticipées sur le budget des établissements de santé.

Impacts budgétaires de la modification de l'indication reconnue de Rituxan^{MC} SC à la Liste des médicaments – Établissements pour le traitement du lymphome folliculaire (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements	5 401 367 \$	10 662 232 \$	15 062 943 \$	31 126 542 \$
Personnes	157	381	675	675 ^a
IMPACT NET				
Établissements	-43 589 \$	-133 024 \$	-203 784 \$	-380 397 \$
Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus faibles ^b			-298 698 \$
	Pour 3 ans, économies les plus élevées ^c			-462 097 \$

a Le nombre total de personnes est basé sur l'hypothèse que les patients poursuivent leur traitement d'une année à l'autre.

b Les estimations tiennent compte d'un nombre plus faible de personnes à traiter sur trois ans (passant de 961 à 721).

c Les estimations tiennent compte d'un nombre plus élevé de personnes à traiter sur trois ans (passant de 961 à 1 201).

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

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, la modification de l'indication reconnue de Rituxan^{MC} SC à la *Liste des médicaments – Établissements* permettrait une réduction des coûts estimée à environ 380 000 \$ au cours des trois prochaines années.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis qu'il est raisonnable de modifier les critères d'utilisation apparaissant à la *Listes des médicaments - Établissements* pour Rituxan^{MC} et Rituxan^{MC} SC pour le traitement du lymphome.

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

Motifs de la position unanime

- La valeur thérapeutique est reconnue pour le rituximab IV pour le traitement de plusieurs types de lymphome pour le traitement de première intention ou pour celui d'une maladie réfractaire ou récidivante, en monothérapie ou en association avec différents protocoles de chimiothérapie, en traitement d'induction ou d'entretien.
- Les données évaluées sont plus exhaustives avec la formulation IV que SC, ce qui justifie la distinction entre les indications proposées pour chacune des deux formes.
- L'INESSS procède à des réévaluations dans un contexte de soins en perpétuelle évolution et il se doit de s'ouvrir à l'évolution de pratiques si celles-ci s'appuient sur des données probantes de bonne qualité.
- La démarche répond aux besoins des patients, notamment en ce qui concerne l'accès équitable aux médicaments requis par leur état de santé dans l'ensemble des établissements de santé.
- Malgré les incertitudes entourant les résultats des diverses études répertoriées, l'usage du rituximab pour le traitement du lymphome serait une stratégie efficace. De plus, il est présumé que l'impact financier des modifications proposées à Rituxan^{MC} IV serait neutre ou marginal, considérant qu'il s'agit de coûts déjà engagés. Celles apportées à Rituxan^{MC} SC génèreraient plutôt des économies d'environ 380 000 \$ sur trois ans sur le budget des établissements de santé.
- Les changements proposés faciliteront l'application des conditions de la circulaire ministérielle 2016-07-20.
- Dans les établissements, il existe des mécanismes internes pour l'utilisation adéquate et responsable des médicaments très coûteux, car il s'agit d'une préoccupation constante.
- L'INESSS considère qu'il est crucial que les médicaments soient évalués pour leurs différentes indications. Dans le présent contexte, l'adoption d'une approche pragmatique d'évaluation *a posteriori* apparaît raisonnable.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Abrahamsson A, Albertsson-Lindblad A, Brown PN, et coll.** Real world data on primary treatment for mantle cell lymphoma: a Nordic Lymphoma Group observational study. *Blood* 2014;124(8):1288-95.

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

- **Buske C, Hoster E, Dreyling M, et coll.** The addition of rituximab to front-line therapy with CHOP (R-CHOP) results in a higher response rate and longer time to treatment failure in patients with lymphoplasmacytic lymphoma: results of a randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Leukemia* 2009;23(1):153-61.
- **Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, et coll.** Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood* 2010;116(12):2040-5.
- **Davies A, Merli F, Mihaljevic B, et coll.** Efficacy and safety of subcutaneous rituximab versus intravenous rituximab for first-line treatment of follicular lymphoma (SABRINA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2017;4(6):e272-82.
- **Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, et coll.** Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2005;106(12):3725-32.
- **Johnston KM, Marra CA, Connors JM, et coll.** Cost-effectiveness of the addition of rituximab to CHOP chemotherapy in first-line treatment for diffuse large B-cell lymphoma in a population-based observational cohort in British Columbia, Canada. *Value Health* 2010;13(6):703-11.
- **Khor S, Beca J, Krahn M, et coll.** Real world costs and cost-effectiveness of Rituximab for diffuse large B-cell lymphoma patients: a population-based analysis. *BMC Cancer* 2014;14:586.
- **Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, et coll.** Rituximab after autologous stem-cell transplantation in mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2017;377(13):1250-60.
- **Lenz G, Dreyling M, Hoster E, et coll.** Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *J Clin Oncol* 2005;23(9):1984-92.
- **Lugtenburg P, Avivi I, Berenschot H, et coll.** Efficacy and safety of subcutaneous and intravenous rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone in first-line diffuse large B-cell lymphoma: the randomized MabEase study. *Haematologica* 2017;102(11):1913-22.
- **Marcus R, Imrie K, Solal-Celigny P, et coll.** Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2008;26(28):4579-86.
- **Ministère de la Santé et des Services sociaux.** Normes et pratiques de gestion. Circulaire du 20 juillet 2016 : [En ligne. Page consultée le 27 mars 2019] : <http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/document/d26ngest.nsf/6bf0324580595c9c8525656b0015cbc3/b2e6e3551c45526f85257ff600491cdb?OpenDocument>.
- **Papaioannou D, Rafia R, Rathbone J, et coll.** Rituximab for the first-line treatment of stage III-IV follicular lymphoma (review of Technology Appraisal No. 110): a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2012;16(37):1-253, iii-iv.
- **Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trümper L, et coll.** CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 2011;12(11):1013-22.
- **Ray JA, Carr E, Lewis G, et coll.** An evaluation of the cost-effectiveness of rituximab in combination with chemotherapy for the first-line treatment of follicular non-Hodgkin's lymphoma in the UK. *Value Health* 2010;13(4):346-57.
- **Ribrag V, Koscielny S, Bosq J, et coll.** Rituximab and dose-dense chemotherapy for adults with Burkitt's lymphoma: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2016;387(10036):2402-11.
- **Rule S, Smith P, Johnson PWM, et coll.** The addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide chemotherapy results in a significant improvement in overall survival in patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma: results of a randomized UK National cancer research institute trial. *Haematologica* 2016;101(2):235-40.

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

- **Salles G, Seymour JF, Feugier P, et coll.** Updated 6 year follow-up of the PRIMA study confirms the benefit of 2-year rituximab maintenance in follicular lymphoma patients responding to frontline immunochemotherapy. *Blood* 2013;122:509.
- **Schulz H, Bohlius JF, Trelle S, et coll.** Immunochemotherapy with rituximab and overall survival in patients with indolent or mantle cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(9):706-14.
- **van Oers MHJ, Van Glabbeke M, Giurgea L, et coll.** Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-hodgkin's lymphoma; long-term outcome of the EORTC 20981 Phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol* 2010;28(17):2853-8.
- **Zucca E, Conconi A, Martinelli G, et coll.** Final Results of the IELSG-19 randomized trial of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: improved event-free and progression-free survival with rituximab plus chlorambucil versus either chlorambucil or rituximab monotherapy. *J Clin Oncol* 2017;35(17):1905-12.

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

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

SANDOZ LEVETIRACETAM^{MC} – Épilepsie

Avis transmis à la ministre en mai 2019

Marque de commerce : Sandoz Levetiracetam

Dénomination commune : Lévétiracétam

Fabricant : Sandoz

Forme : Comprimé

Teneur : 1 000 mg

Inscription

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande à la ministre d'inscrire la teneur de 1 000 mg de Sandoz Levetiracetam^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de l'épilepsie.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le lévétiracétam est un anticonvulsivant dont la structure est différente de celle des autres antiépileptiques. Son mécanisme d'action semble également distinct. Les comprimés de Sandoz Levetiracetam^{MC} sont actuellement inscrits sur les listes des médicaments aux teneurs de 250 mg, 500 mg et 750 mg. Le produit de référence canadien, Keppra^{MC}, est également inscrit sur les listes des médicaments aux mêmes teneurs. Il s'agit de la première évaluation de Sandoz Levetiracetam^{MC} à la teneur de 1 000 mg.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique du lévétiracétam a déjà été reconnue par l'INESSS pour le traitement de l'épilepsie. La présente évaluation repose sur l'appréciation de la valeur thérapeutique de la teneur de 1 000 mg de ce médicament.

Puisque les formulations de 250 mg, 500 mg, 750 mg et de 1 000 mg de Sandoz Levetiracetam^{MC} sont proportionnelles entre elles, selon la politique « Bioéquivalence des formulations proportionnelles – Formes pharmaceutiques orales solides » de Santé Canada, une étude comparative de biodisponibilité n'est requise que pour une seule concentration, de préférence la plus forte commercialisée. Une étude non publiée visant à comparer la biodisponibilité d'une dose unique d'un comprimé de 750 mg de Sandoz Levetiracetam^{MC} à celle d'un comprimé de 750 mg de Keppra^{MC} a été effectuée chez des sujets sains. Ses résultats ont démontré la bioéquivalence entre ces produits. La teneur de 1 000 mg a été écartée de cette étude, étant donné la proportionnalité des formulations.

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

Le fabricant soumet également une étude comparative de profils de dissolution *in vitro* des différentes teneurs de Sandoz Levetiracetam^{MC}. Les résultats de cette étude montrent la similarité des profils de dissolution entre la teneur de 1 000 mg et les trois autres selon les critères établis par Santé Canada.

Le lévétiracétam est généralement amorcé à la dose de 1 000 mg, fractionnée en deux prises quotidiennes. La posologie recommandée chez les adultes varie de 1 000 à 3 000 mg par jour. Ainsi, les patients nécessitant des doses quotidiennes élevées requièrent l'usage de plus d'un comprimé par prise. L'inscription de la teneur de 1 000 mg de Sandoz Levetiracetam^{MC} réduirait le nombre total de comprimés par prise, spécifiquement pour les patients qui prennent une dose de 2 000 mg par jour. Par ailleurs, il est mentionné dans la monographie du Sandoz Levetiracetam^{MC} que les comprimés de 1 000 mg sont sécables, ce qui offre plus de flexibilité pour l'ajustement des doses.

En conclusion, l'INESSS est d'avis que la teneur de 1 000 mg satisfait au critère de la valeur thérapeutique.

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

Le prix de vente garanti d'un comprimé de 1 000 mg de lévétiracétam est de 0,78 \$. Son coût de traitement mensuel, à raison d'un comprimé deux fois par jour, est de 47 \$. Pour une efficacité et une innocuité jugées comparables à celles obtenues avec deux comprimés de 500 mg de lévétiracétam pris deux fois par jour, il appert que son coût de traitement est identique.

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)

Pour une même dose, plusieurs combinaisons de teneurs peuvent être proposées au patient. Or, le coût de traitement peut varier selon les combinaisons choisies, puisque le prix n'est pas proportionnel entre toutes les teneurs. En effet, le prix par milligramme de la teneur de 750 mg est inférieur à celui des autres teneurs. À titre d'exemple, le coût d'une dose de 1 250 mg est plus élevé lorsqu'on combine les comprimés de 1 000 mg à ceux de 250 mg que lorsqu'on combine les comprimés de 750 mg à ceux de 500 mg. Cependant, l'INESSS juge que les pharmaciens seraient plus susceptibles de choisir les combinaisons de teneurs les moins coûteuses, à convenance équivalente pour le patient, et que ces situations surviendraient dans de rares cas.

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant a soumis une analyse d'impact budgétaire réalisée à partir de données épidémiologiques et de données de facturation. Parmi les principales hypothèses émises, il est supposé que la teneur de 1 000 mg irait chercher [REDACTED] des parts de marché des comprimés de 500 mg, lorsque ceux-ci sont utilisés pour une dose quotidienne de 2 000 mg. Il convient de mentionner que ces parts représentent [REDACTED] % du marché global des comprimés de 500 mg. Il appert que l'inscription de la nouvelle teneur [REDACTED] pour le budget de la RAMQ.

Selon l'INESSS, les hypothèses émises par le fabricant concernant les parts de marché paraissent légèrement surestimées. De fait, selon les statistiques de facturation de la RAMQ du 1^{er} mars 2018 au 28 février 2019, la prise biquotidienne de deux comprimés de 500 mg représenterait plutôt 10 % de

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

l'utilisation globale de cette teneur. Toutefois, en considérant que les coûts de traitements sont identiques, il estime que l'impact budgétaire net serait nul sur le budget de la RAMQ.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI

Il est recommandé à la ministre d'inscrire la nouvelle teneur de Sandoz Levetiracetam^{MC} sur les listes des médicaments. Cet avis repose sur les éléments suivants :

- La valeur thérapeutique du lévétiracétam a déjà été reconnue pour le traitement de l'épilepsie.
- Les formulations sont proportionnelles et leur profil de dissolution est similaire.
- La teneur de 1 000 mg est jugée bioéquivalente à deux comprimés de 500 mg.
- La pertinence clinique de la teneur de 1 000 mg est reconnue puisqu'elle est adaptée à la dose quotidienne recommandée, qui varie de 1 000 mg par jour à 3 000 mg par jour.
- La teneur de 1 000 mg de lévétiracétam est jugée efficace.
- L'impact budgétaire net serait nul sur le budget de la RAMQ.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Santé Canada.** LIGNE DIRECTRICE sur la dispense de démonstration de bioéquivalence fondée sur le système de classification des produits biopharmaceutiques. Émis le 3 février 2014. 19 p. [En ligne. Page consultée le 17 janvier 2019] https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/dhp-mps/alt_formats/pdf/prodpharma/applic-demande/guide-ld/bcs_guide_ld_scb-fra.pdf.
- **Santé Canada.** LIGNE DIRECTRICE sur la conduite et l'analyse des études de biodisponibilité comparatives. Entrée en vigueur le 1 juillet 2018. 41 p. [En ligne. Page consultée le 17 janvier 2019] <https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/documents/services/drugs-health-products/drug-products/applications-submissions/guidance-documents/bioavailability-bioequivalence/conduite-analyse-etudes.pdf>.
- **Santé Canada.** LIGNE DIRECTRICE sur les normes en matière d'études de biodisponibilité comparatives : Formes pharmaceutiques de médicaments à effets systémiques. Entrée en vigueur le 1 juillet 2018. 17 p. [En ligne. Page consultée le 17 janvier 2019] https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/dhp-mps/alt_formats/pdf/prodpharma/applic-demande/guide-ld/bio/normes-matiere-etudes-biodisponibilite-comparatives-formes.pdf.

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

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

SKYRIZI^{MC} – Psoriasis en plaques

Avis transmis à la ministre en mai 2019

Marque de commerce : Skyrizi

Dénomination commune : Risankizumab

Fabricant : AbbVie

Forme : Solution pour injection sous-cutanée (seringue)

Teneur : 90 mg/ml (0,83 ml)

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande à la ministre d'inscrire Skyrizi^{MC} 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;
ou
 - l'acitrétine à la dose de 25 mg ou plus par jour.

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

La 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 à la valeur 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 pour la poursuite du traitement sont autorisées pour une période maximale de 12 mois.

Les autorisations pour le risankizumab sont données à raison de 150 mg (soit deux injections de 75 mg) aux semaines 0 et 4, puis toutes les 12 semaines par la suite.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le risankizumab est un anticorps monoclonal humanisé qui inhibe l'activité de l'interleukine-23 (IL-23), cytokine pro-inflammatoire impliquée dans la pathophysiologie du psoriasis. Cet immunomodulateur est indiqué « pour le traitement du psoriasis en plaques modéré à grave chez les patients adultes qui sont candidats à un traitement à action générale ou à une photothérapie ». D'autres agents biologiques figurent sur les listes des médicaments à titre de médicaments d'exception pour le traitement des atteintes graves du psoriasis en plaques : l'adalimumab (Humira^{MC}), le brodalumab (Siliq^{MC}), l'étanercept (Enbrel^{MC}), l'infliximab (Inflectra^{MC}, Remicade^{MC}, Renflexis^{MC}), l'ixékizumab (Taltz^{MC}), le sécukinumab (Cosentyx^{MC}) et l'ustekinumab (Stelara^{MC}). Il s'agit de la première évaluation de Skyrizi^{MC} par l'INESSS, laquelle a commencé avant l'octroi de l'avis de conformité de Santé Canada.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, les études UltIMMa-1 et UltIMMa-2 (Gordon 2018) ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. De plus, l'INESSS a apprécié une méta-analyse en réseau non publiée.

Analyse des données

Les études UltIMMa-1 et UltIMMa-2 ont un devis similaire. Il s'agit d'essais multicentriques de phase III, à répartition aléatoire, à double insu, en groupes parallèles et contrôlés par placebo. Elles ont pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du risankizumab à celles du placebo et de l'ustekinumab pour le

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

traitement du psoriasis en plaques d'intensité modérée à grave. Au total, 997 adultes ont participé aux études et leur degré d'atteinte devait correspondre à un score égal ou supérieur à 12 sur l'échelle d'évaluation *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) et à 10 % ou plus de leur surface corporelle. De plus, le score à l'échelle d'évaluation globale de la gravité de la maladie (sPGA, *static Physician's Global Assessment*) devait être égal ou supérieur à 3, sur une échelle allant de 0 à 5, un score élevé signifiant une atteinte cutanée plus grave. Les patients inclus devaient être candidats à la photothérapie ou à un traitement systémique. Aucun traitement concomitant contre le psoriasis n'était permis pendant les études.

Les participants ont été répartis, selon un rapport 3:1:1, pour recevoir, par injection sous-cutanée, l'un des trois traitements suivants :

- le risankizumab 150 mg aux semaines 0 et 4, puis toutes les 12 semaines jusqu'à la semaine 40, inclusivement;
- le placebo aux semaines 0 et 4, suivi du risankizumab 150 mg toutes les 12 semaines à partir de la semaine 16 jusqu'à la semaine 40, inclusivement;
- l'ustekinumab 45 mg (ou 90 mg pour les patients ayant un poids corporel de plus de 100 kg) aux semaines 0 et 4, puis toutes les 12 semaines jusqu'à la semaine 40, inclusivement.

Les deux paramètres d'évaluation principaux des études sont la proportion de patients ayant obtenu une amélioration d'au moins 90 % du score PASI (PASI90) et la proportion de ceux ayant obtenu un score à l'échelle sPGA correspondant à la disparition complète ou quasi complète des lésions (score de 0 ou 1), à la semaine 16, et ce, par rapport au placebo. Le plan statistique permet de contrôler l'inflation du risque alpha pour les deux paramètres principaux ainsi que 15 paramètres secondaires selon une analyse hiérarchique prédéfinie. Les principaux résultats, selon l'analyse 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 et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Principaux résultats des études UltIMMa-1 et UltIMMa-2 (Gordon 2018)

Paramètre d'efficacité ^a	UltIMMa-1			UltIMMa-2		
	Risankizumab (n = 304)	Ustekinumab (n = 100)	Placebo (n = 102)	Risankizumab (n = 294)	Ustekinumab (n = 99)	Placebo (n = 98)
SEMAINE 16						
PASI90 ^b	75,3 % p < 0,0001 ^c p < 0,0001 ^d	42 %	4,9 %	74,8 % p < 0,0001 ^c p < 0,0001 ^d	47,5 %	2 %
Score de 0 ou 1 selon le sPGA ^e	87,8 % p < 0,0001 ^c p < 0,0001 ^d	63,0 %	7,8 %	83,7 % p < 0,0001 ^c p < 0,0001 ^d	61,6 %	5,1 %
PASI100 ^b	35,9 % p < 0,0001 ^c p < 0,0001 ^d	12,0 %	0 %	50,7 % p < 0,0001 ^c p < 0,0001 ^d	24,2 %	2 %
Score de 0 ou 1 selon le DLQI ^f	65,8 % p < 0,0001 ^c p < 0,0001 ^d	43 %	7,8 %	66,7 % p < 0,0001 ^c p = 0,0004 ^d	46,5 %	4,1 %
SEMAINE 52						
PASI90 ^b	81,9 % p < 0,0001 ^d	44 %	s. o.	80,6 % p < 0,0001 ^d	50,5 %	s. o.
PASI100 ^b	56,3 % p < 0,0001 ^d	21 %	s. o.	59,5 % p < 0,0001 ^d	30,3 %	s. o.
Score de 0 selon le sPGA ^e	57,6 % p < 0,0001 ^d	21 %	s. o.	59,5 % p < 0,0001 ^d	30,3 %	s. o.

s. o. : Sans objet.

a Les résultats sont exprimés en proportion de patients.

b Le *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) est une échelle d'évaluation de la gravité des lésions et de la surface corporelle atteinte, dont le score varie de 0 à 72. Les réponses PASI90 et PASI100 correspondent respectivement à une amélioration d'au moins 90 % de ce score ou encore à l'élimination complète des lésions (100 %).

c Valeur p de la comparaison avec le placebo.

d Valeur p de la comparaison avec l'ustekinumab.

e Le *static Physician's Global Assessment* est une évaluation de la gravité de la maladie dont le score varie de 0 à 5. Le score de 0 signifie l'élimination complète des lésions et le score de 1 signifie leur quasi-élimination.

f Le DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) est un questionnaire visant à évaluer la qualité de vie. Le score obtenu varie de 0 à 30, la valeur la plus élevée correspondant à une atteinte plus grave. Un score global de 0 ou 1 signifie que la maladie a un effet nul ou minime sur la vie du patient.

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

- Ces études sont de bonne qualité méthodologique. La répartition aléatoire est adéquate, la population étant comparable entre les groupes.
- Les caractéristiques de base des patients sont détaillées. Les patients sont âgés d'environ 47 ans, ont un poids corporel près de 90 kg et sont majoritairement des hommes. La valeur moyenne du score PASI est d'environ 20 et 18 % des patients ont un score sPGA de 4 (psoriasis grave). L'utilisation antérieure d'un agent systémique est rapportée chez 70 % des patients de l'étude UltIMMa-1 et chez 67 % de ceux d'UltIMMa-2. Bien que ces taux soient inférieurs à ce qui est observé en pratique clinique, la population étudiée est globalement représentative de celle qui serait traitée au Québec.
- Les paramètres d'évaluation sont cliniquement pertinents. Le PASI90 est un objectif clinique exigeant et il correspond à une réponse de plus en plus recherchée.

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

- Le choix de l’ustekinumab comme comparateur est adéquat puisque celui-ci est couramment prescrit au Québec pour le traitement du psoriasis en plaques.

Les résultats des études UltIMMa-1 et UltIMMa-2 démontrent qu’à 16 semaines, une proportion significativement plus importante de patients ayant reçu le risankizumab a atteint une réponse au PASI90 ainsi qu’un score à l’échelle sPGA de 0 ou de 1, comparativement à ceux des groupes placebo. Le même constat est retenu quant aux réponses obtenues au PASI100 à 16 semaines et au PASI75 à 12 semaines (UltIMMa-1 : 86,8 % contre 9,8 %; UltIMMa-2 : 88,8 % contre 8,2 %). L’ampleur des différences d’efficacité est cliniquement importante. La supériorité du risankizumab sur l’ustekinumab a également été démontrée sur ces paramètres. En ce qui concerne la qualité de vie des patients, une proportion significativement plus importante de patients a atteint, à 16 semaines, un score de 0 ou 1 au DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) dans les groupes risankizumab, comparativement aux groupes ustekinumab et placebo. De l’avis des experts, ce paramètre est cliniquement pertinent puisqu’il signifie que l’influence du psoriasis sur la vie des patients est nulle ou minime, ce qui correspond à l’objectif. Pour ce qui est de la phase de maintien, les résultats indiquent que la réponse au risankizumab s’est maintenue sur une période allant jusqu’à 52 semaines. De plus, elle est demeurée supérieure à celle rapportée dans les groupes ustekinumab. Par ailleurs, la forte proportion de patients qui, dans le groupe risankizumab, ont vu leur psoriasis se résorber complètement (PASI100) à 52 semaines mérite d’être soulignée.

Innocuité

Globalement, les profils d’innocuité du risankizumab, de l’ustekinumab et du placebo sont similaires. Au cours des études UltIMMa-1 et UltIMMa-2, les infections ont figuré parmi les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans chacun des groupes. Pendant la période d’induction, leur incidence a été légèrement plus élevée chez les patients ayant reçu le risankizumab et l’ustekinumab que chez ceux ayant reçu le placebo. Aucune différence significative entre les groupes n’a été observée quant au taux d’abandon lié aux effets indésirables. De l’avis des experts, le risankizumab est bien toléré.

Méta-analyse en réseau

La méta-analyse en réseau non publiée a pour but de comparer l’efficacité et l’innocuité du risankizumab à celles d’autres agents utilisés pour le traitement du psoriasis en plaques modéré à grave. Elle inclut une cinquantaine d’études portant notamment sur des agents biologiques. Les paramètres d’efficacité analysés incluent, entre autres, l’atteinte des réponses PASI75 et PASI90 à la fin de la période d’induction, soit aux semaines 10, 12 ou 16, selon les traitements.

L’appréciation par l’INESSS de cette méta-analyse est la suivante :

- Le type d’analyse utilisé et les paramètres d’efficacité choisis sont adéquats.
- La stratégie de recherche est détaillée. L’analyse inclut des études de phase II, III et IV.
- Les principales caractéristiques des études incluses dans la méta-analyse, telles que la méthodologie et la démographie des patients, sont présentées. Cela a permis de relever des sources d’hétérogénéité clinique ou méthodologique susceptibles d’influencer les résultats, notamment l’utilisation antérieure d’agents biologiques, la réponse au placebo et le score PASI initial.

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

- Des analyses de sensibilité et des tests statistiques sur l'hétérogénéité ont été effectués pour examiner la robustesse des estimations, ce qui est approprié. Le modèle de base a été ajusté selon la réponse au placebo, ce qui réduit l'hétérogénéité entre les études.

Les résultats d'efficacité différentielle, ajustés selon la réponse au placebo, suggèrent que la probabilité d'obtenir une réponse PASI75 ou PASI90 avec le risankizumab à la fin de la période d'induction est supérieure à celle de l'adalimumab, de l'éta nercept, de l'infliximab, de l'ustekinumab et du sécukinumab. Cette probabilité serait similaire entre le risankizumab, le brodalumab et l'ixékizumab.

Ces résultats doivent être interprétés avec prudence, en considérant les sources d'incertitude que la méta-analyse comporte. La plupart des résultats des analyses de sensibilité concordent avec ceux de l'analyse de base. Toutefois, la supériorité du risankizumab sur le sécukinumab et l'infliximab est incertaine puisque les résultats varient entre les différentes analyses. Néanmoins, il serait raisonnable de considérer une efficacité semblable entre les antagonistes de l'interleukine-17 (IL-17) (brodalumab, ixékizumab et sécukinumab), compte tenu du fait qu'ils partagent le même mécanisme d'action. Ce constat a d'ailleurs été retenu lors de l'évaluation du brodalumab en juin 2018. Par conséquent, l'INESSS retient la conclusion que le risankizumab présenterait une efficacité similaire à celle de tous les antagonistes de l'IL-17 pour le traitement du psoriasis en plaques modéré à grave. Il reconnaît également son efficacité incrémentale par rapport à l'adalimumab, l'éta nercept et l'ustekinumab.

Cette méta-analyse ne permet pas de comparer l'innocuité du risankizumab à celle des agents biologiques, puisque ce paramètre n'a pas été évalué. Or, considérant les données évaluées antérieurement et l'opinion des experts, l'INESSS juge que rien ne laisse croire que cet agent puisse avoir un profil d'innocuité moins favorable que celui des autres agents biologiques.

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 qu'il a consultés.

Plusieurs options de traitements sont actuellement disponibles pour les patients atteints d'une forme grave de psoriasis en plaques chronique. Avec l'arrivée des nouveaux agents biologiques, certaines options, comme l'ustekinumab et les inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α), pourraient être délaissées en première intention. En effet, étant donné que l'efficacité d'un agent biologique est généralement moindre chez les patients ayant déjà reçu un agent biologique, il pourrait être préférable d'en utiliser un plus efficace en premier. Le risankizumab représenterait donc une option supplémentaire comme agent biologique de première intention pour le traitement du psoriasis en plaques.

Perspective du patient

Les éléments mentionnés ci-dessous proviennent d'une lettre, reçue en cours d'évaluation, de l'Association canadienne des patients atteints de psoriasis (ACPP), du Réseau canadien du psoriasis (RCP) et de l'Alliance canadienne des patients en dermatologie (ACPD).

Ces associations soulignent l'effet du psoriasis en plaques sur la qualité de vie des patients qui en sont atteints. Les plaques rouges recouvertes de squames d'un blanc argenté apparaissent habituellement

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

sur les coudes, les genoux et le cuir chevelu, mais peuvent également survenir sur le visage, la paume des mains, la plante des pieds, le torse ou la région génitale. Selon l'endroit où les lésions sont situées ainsi que leur étendue, le psoriasis peut représenter une source d'inconfort, être embarrassant, douloureux et invalidant, ce qui peut nuire au sommeil, aux activités quotidiennes, à la vie sociale ainsi qu'à l'intimité des patients. Les personnes atteintes d'une forme de psoriasis modérée ou grave rapportent souvent avoir une perte d'estime de soi et des symptômes dépressifs. Par conséquent, les patients témoignent d'un besoin de nouvelles thérapies qui élimineraient complètement les plaques. Certains ayant reçu du risankizumab pendant un essai clinique mentionnent que cet agent biologique peut éliminer complètement ou presque complètement les lésions associées au psoriasis en plaques et qu'il est bien toléré. Selon eux, le risankizumab répondrait au besoin pressenti.

Besoin de santé

Plusieurs agents biologiques sont actuellement inscrits sur les listes pour le traitement du psoriasis en plaques de forme grave. Le choix de l'agent est guidé, entre autres, par la présence de comorbidités de même que par ses caractéristiques, telles que la fréquence ou la voie d'administration. Malgré la diversité de l'arsenal thérapeutique, il y a toujours une proportion de patients gravement atteints dont la maladie est résistante à tout traitement. La chronicité du psoriasis et la perte d'efficacité à long terme des agents biologiques font qu'un nouveau médicament, doté d'un mécanisme d'action différent, bien toléré, efficace sur la symptomatologie et qui améliore la qualité de vie, est toujours recherché. Le risankizumab représenterait un choix supplémentaire pour le traitement du psoriasis en plaques.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique du risankizumab est démontrée pour le traitement du psoriasis en plaques de forme modérée à grave.

Motifs de la position unanime

- Le risankizumab est plus efficace que l'ustekinumab pour atteindre les réponses PASI90 et PASI100, de même que pour obtenir la disparition ou la quasi-disparition des lésions selon l'échelle sPGA.
- Les réponses au risankizumab se sont maintenues sur une période allant jusqu'à 52 semaines.
- Comparativement à l'ustekinumab, davantage de patients ont rapporté un score de 0 ou 1 au DLQI avec le risankizumab, ce qui indique une meilleure qualité de vie.
- Le risankizumab est bien toléré et présente un profil d'effets indésirables semblable à celui de l'ustekinumab et du placebo.
- Le risankizumab est considéré comme ayant une efficacité et une innocuité similaires à celles du brodalumab, de l'ixékizumab et du sécukinumab.
- Plusieurs options de traitements biologiques sont actuellement inscrites sur les listes. Le risankizumab représenterait un choix supplémentaire pour le traitement du psoriasis en plaques de forme grave.

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

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

Le prix de vente garanti d'une seringue préremplie contenant 75 mg de risankizumab est de 2 467,50 \$. Son coût de traitement, à raison d'une injection de 150 mg aux semaines 0 et 4 puis toutes les 12 semaines, est de 24 675 \$ la première année et de 22 208 \$ les années subséquentes. Il est supérieur à celui des autres agents biologiques la première année (15 776 \$ à 23 175 \$), à l'exception de celui de l'ixékizumab (25 823 \$) et de l'étanercept lorsqu'il est administré deux fois par semaine (37 365 \$). Son coût de traitement dans les années subséquentes est également supérieur à celui des autres agents biologiques (12 818 à 19 747 \$), à l'exception de celui de l'étanercept administré deux fois par semaine (37 365 \$).

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité différentiel du risankizumab, comparativement à l'ustekinumab, pour le traitement du psoriasis en plaques de forme modérée à grave. Une analyse alternative comparant le risankizumab aux autres agents biologiques inscrits sur les listes de médicaments est aussi effectuée. De fait, le fabricant a privilégié un modèle pharmacoéconomique qui intègre une efficacité différentielle du risankizumab comparativement aux autres agents biologiques, à partir des données d'efficacité des études cliniques UltIMMa-1 et UltIMMa-2 ainsi que de la méta-analyse en réseau précitée.

L'INESSS a une appréciation différente de celle du fabricant en ce qui a trait aux résultats portant sur l'efficacité relative des agents. Il retient plutôt la conclusion que le risankizumab présente une efficacité et une innocuité similaires à celles des antagonistes de l'IL-17 (brodalumab, ixékizumab et sécukinumab), en s'appuyant sur les conclusions de la méta-analyse en réseau, des données évaluées antérieurement et de l'avis des experts. Ainsi, une analyse de minimisation des coûts comparant le risankizumab à ces agents est jugée appropriée. Un scénario alternatif incluant l'infliximab a été effectué puisque, en raison de la variation des résultats des différentes analyses de la méta-analyse en réseau, la supériorité du risankizumab sur celui-ci est incertaine. Ainsi, bien que sa voie d'administration se distingue des autres produits, l'infliximab peut également représenter un comparateur d'intérêt, en raison de son efficacité qui pourrait être semblable à celle des agents biologiques retenus par l'INESSS. Par ailleurs, l'analyse de l'INESSS est réalisée spécifiquement chez les patients atteints du psoriasis en plaques de forme grave.

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

Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant le risankizumab à certains agents biologiques pour le traitement du psoriasis en plaques de forme grave (INESSS)

Médicament	Coût de traitement annuel ^a		Parts de marché ^c
	Première année	Années subséquentes ^b	
Risankizumab	24 915 \$	22 400 \$	s. o.
SCÉNARIO DE RÉFÉRENCE (ANTI-IL-17)			
Coût moyen pondéré	24 320 \$	19 314 \$	s. o.
Brodalumab	18 087 \$	17 394 \$	0 % ^d
Ixékizumab	26 591 \$	20 371 \$	16 %
Sécukinumab	23 895 \$	19 116 \$	84 %
SCÉNARIO ALTERNATIF (ANTI-IL 17 ET INFLIXIMAB)			
Coût moyen pondéré	23 814 \$	18 932 \$	s. o.
Brodalumab	18 087 \$	17 394 \$	0 % ^d
Ixékizumab	26 591 \$	20 371 \$	15 %
Sécukinumab	23 895 \$	19 116 \$	79 %
Infliximab	16 160 \$ ^e	13 154 \$ ^e	6 %

s. o. : Sans objet.

a Il inclut le coût des services professionnels du pharmacien et de la marge bénéficiaire du grossiste.

b Le coût de traitement des années subséquentes est calculé en effectuant la moyenne du coût annuel sur les années 2 et 3.

c Les parts de marché sont estimées à partir des données de facturation de la RAMQ sur la période du 1^{er} février 2018 au 31 janvier 2019.

d Les parts de marché du brodalumab sont nulles, car cet agent est inscrit sur les listes seulement depuis février 2019.

e Un poids corporel moyen de 80 kg est retenu pour calculer ce coût.

Il ressort de cette analyse que le coût de traitement au risankizumab est supérieur de 595 \$ la première année et de 3 086 \$ les années subséquentes, par rapport au coût moyen pondéré de ses comparateurs. Selon le scénario alternatif incluant l'infliximab, le coût de traitement du risankizumab est supérieur de 1 101 \$ la première année et de 3 468 \$ les années subséquentes, par rapport au coût moyen pondéré de ses comparateurs. Notons par ailleurs que les parts de marché de l'infliximab n'excluent pas celles de Remicade^{MC}.

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

Analyse d'impact budgétaire

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

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

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre de personnes à traiter (3 ans)	■, ■, ■	s. o.
Nombre d'ordonnances standardisées (3 ans)	s. o.	15 656, 17 824, 19 921
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché du risankizumab (3 ans)	■ %, ■ %, ■ %	4 %, 10 %, 15 %
Provenance des parts de marché	L'ensemble des agents biologiques (à l'exclusion de l'infliximab)	L'ensemble des agents biologiques ^a
COÛT DES TRAITEMENTS		
Coût moyen du risankizumab par patient	22 208 \$ ^b	23 030 \$ ^c

s. o. : Sans objet.

- a Selon l'INESSS, le risankizumab irait chercher des parts de marché à l'ensemble des agents biologiques, dans des proportions égales aux parts occupées par ces derniers chez les patients nouvellement traités ou qui changent de médicament biologique.
- b Calculé à partir des première et deuxième années de traitement. Ce coût n'inclut pas celui des services professionnels du pharmacien ni la marge bénéficiaire du grossiste.
- c Calculé à partir des trois premières années de traitement. Ce coût n'inclut pas celui des services professionnels du pharmacien ni la marge bénéficiaire du grossiste.

Selon le fabricant, le traitement de ■ patients engendrerait au cours des trois prochaines années des coûts additionnels de l'ordre de ■ \$ sur le budget de la RAMQ.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Il a toutefois modifié un ensemble de valeurs. Les changements présentés plus bas ont le plus d'effet sur les résultats :

- Population admissible au traitement : À l'instar des autres agents biologiques remboursés, il est supposé que seuls les patients atteints d'une forme grave de psoriasis en plaques seraient admissibles. De plus, pour estimer cette population, l'INESSS retient plutôt une approche basée sur des ordonnances standardisées calculées à partir des données de facturation de la RAMQ. Cette modification réduit les coûts anticipés.
- Parts de marché du risankizumab : Selon les experts, les parts de marché présumées par le fabricant seraient surestimées, étant donné le grand nombre d'options disponibles sur les listes de médicaments. Ce changement diminue l'impact budgétaire.
- Provenance des parts de marché : Elles proviendraient de l'ensemble des agents biologiques, et ce, dans des proportions égales aux parts occupées par ces derniers chez les patients nouvellement traités ou qui changent de médicament biologique. Notons que, dans cette population, les antagonistes de l'IL-17 sont majoritairement utilisés. Cette modification augmente les coûts anticipés sur le budget de la RAMQ.

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

Impacts budgétaires de l'inscription de Skyrizi^{MC} à la Liste des médicaments pour le traitement d'une forme grave du psoriasis en plaques (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ ^a	1 202 661 \$	3 420 660 \$	5 734 644 \$	10 357 965 \$
Nombre d'ordonnances	627	1 782	2 988	5 397
IMPACT NET^b				
RAMQ	120 008 \$	369 513 \$	632 260 \$	1 121 781 \$
Analyse de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles ^c			847 766 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés ^d			1 432 744 \$

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

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

c Les estimations tiennent compte de parts de marché du risankizumab plus faibles (3 %, 8 %, 11 %).

d Les estimations tiennent compte de parts de marché du risankizumab plus élevées (5 %, 13 %, 19 %).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels de 1,1 M\$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ dans les trois premières années suivant l'inscription du risankizumab sur les listes.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'inscrire le risankizumab sur les listes des médicaments pour le traitement du psoriasis en plaques de forme grave.

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

Motifs de la position unanime

- Le risankizumab est plus efficace que l'ustekinumab pour réduire la symptomatologie du psoriasis en plaques, notamment pour faire disparaître complètement ou presque complètement les lésions cutanées.
- Les réponses au traitement se sont maintenues sur une période allant jusqu'à 52 semaines.
- Le profil d'innocuité du risankizumab ressemble à celui de l'ustekinumab et du placebo.
- Le risankizumab est considéré comme ayant une efficacité et une innocuité similaires à celles du brodalumab, de l'ixékizumab et du sécukinumab.
- Étant donné la disponibilité de plusieurs autres médicaments remboursés pour le psoriasis de forme grave, cet agent représenterait tout au plus une option de traitement additionnelle.
- Comparativement au brodalumab, à l'ixékizumab et au sécukinumab, dont l'efficacité et l'innocuité sont jugées similaires, le coût de traitement du risankizumab est plus élevé. Ce dernier n'est donc pas efficient.
- Son inscription pour le traitement du psoriasis en plaques de forme grave entraînerait sur le budget de la RAMQ des coûts additionnels de l'ordre de 1,1 M\$ au cours des trois prochaines années.

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

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement du risankizumab pour le traitement du psoriasis en plaques de forme grave constituerait une décision responsable, juste et équitable, si une indication de paiement est ajoutée à la section des médicaments d'exception et si le fabricant participe à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Chaque réduction de 1 % du prix du risankizumab réduit de 103 580 \$ l'impact budgétaire net sur trois ans.
- Le guselkumab, autre inhibiteur de l'IL-23, a fait l'objet d'une recommandation en février 2018 ([INESSS 2018](#)). Advenant son remboursement, il deviendrait un comparateur pertinent. Selon la méta-analyse en réseau analysée précédemment, son efficacité serait semblable à celle du risankizumab. Considérant les données évaluées antérieurement et l'opinion des experts, leur innocuité serait également jugée comparable. Par conséquent, leur coût de traitement devrait être similaire. Enfin, advenant l'inscription du guselkumab, l'impact budgétaire du risankizumab estimé dans le présent avis diminuerait, puisque ces deux médicaments se partageraient le même marché.

PRINCIPALE RÉFÉRENCE UTILISÉE

- **Gordon K, Strobe RB, Lebwohl M, et coll.** Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. *Lancet* 2018;392(10148) : 650-61.

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

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

VENCLEXTA^{MC} – Leucémie lymphoïde chronique

Avis transmis à la ministre en mai 2019

Marque de commerce : Venclexta

Dénomination commune : Vénétoclax

Fabricant : AbbVie

Forme : Comprimé

Teneurs : 10 mg, 50 mg, 100 mg et trousse de départ : 10 mg (14 co.), 50 mg (7 co.) et 100 mg (21 co.)

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande à la ministre d'inscrire Venclexta^{MC} sur les listes des médicaments, en association avec le rituximab, pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC), si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

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

Indication reconnue proposée pour le paiement

Le vénétoclax s'administre en augmentant graduellement la dose dans les cinq premières semaines, puis en association avec le rituximab pendant six cycles de traitement. En vertu de la « Circulaire portant sur les responsabilités des établissements de santé en regard de la chimiothérapie contre le cancer » publiée le 26 juin 2000, l'indication reconnue proposée pour le vénétoclax sur la *Liste des médicaments – Établissements* est la suivante :

- ◆ 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.

La durée maximale de traitement en association avec le rituximab est de 6 cycles.

À la suite des six cycles de traitement par l'association du vénétoclax et du rituximab, étant donné que le traitement se poursuit avec le vénétoclax seul, l'indication reconnue pour le paiement proposée pour le vénétoclax sur les listes des médicaments est la suivante :

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

- ◆ en monothérapie, pour la poursuite du traitement de la leucémie lymphoïde chronique chez les personnes dont la maladie n'a pas progressé pendant un traitement de 6 cycles combinant le vénétoclax et le rituximab.

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.

Les deux premières autorisations sont données pour une durée maximale de 7 cycles et la dernière, pour 6 cycles, pour un total de 20 cycles.

À l'intention du public

Le vénétoclax (Venclexta^{MC}) est utilisé en association avec le rituximab (Rituxan^{MC}) pour traiter les personnes atteintes d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC), un cancer du sang. La LLC touche surtout une population âgée, qui a souvent d'autres maladies. C'est un cancer qui évolue lentement et qui touche peu l'espérance de vie des patients atteints. À l'exception de la greffe de cellules souches, à laquelle peu de patients sont admissibles, il n'existe aucun traitement pour guérir ce type de cancer. Actuellement, les patients dont le cancer a progressé à la suite d'au moins un traitement reçoivent principalement de l'ibrutinib (Imbruvica^{MC}) et des chimiothérapies intraveineuses.

L'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité du vénétoclax, associé au rituximab, repose sur une étude de bonne qualité. Les résultats de cette étude démontrent que le vénétoclax retarde la progression de la maladie comparativement à une chimiothérapie intraveineuse, laquelle n'est cependant pas inscrite sur les listes des médicaments, mais dont l'INESSS a reconnu l'efficacité. L'association du vénétoclax et du rituximab pourrait également prolonger la vie des patients de façon importante. L'effet indésirable majoritairement observé avec l'association vénétoclax/rituximab est au niveau des globules blancs.

Le coût de traitement par patient avec la combinaison vénétoclax/rituximab est très élevé. De plus, le rapport entre son coût et son efficacité (les effets réels sur la durée de vie et la qualité de vie) est aussi très élevé lorsqu'il est comparé à un autre traitement de la LLC. Par ailleurs, comme le prix de ce médicament est très élevé, l'INESSS estime qu'un montant additionnel d'environ 82,5 millions de dollars sur 3 ans serait nécessaire pour traiter les patients qui en auraient besoin.

L'INESSS est conscient de l'importance, pour les patientes et leurs proches, de retarder la progression de la maladie, et ce, le plus longtemps possible. Dans un contexte de ressources limitées, il doit formuler des recommandations pour que ces ressources soient investies de façon responsable dans l'ensemble du système de santé. C'est pourquoi l'INESSS recommande à la ministre de rembourser le vénétoclax en association avec le rituximab, à la condition que son utilisation soit encadrée par une indication reconnue et que le fabricant participe à l'atténuation du fardeau économique.

Évaluation

L'appréciation de la valeur thérapeutique a été effectuée par les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI), en collaboration avec les membres du

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

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

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le vénétoclax est un inhibiteur sélectif de la protéine *B-cell lymphoma-2* (BCL-2), un médiateur clé de l'apoptose. Ce processus, qui permet l'élimination des cellules endommagées ou devenues inutiles, est contrôlé par les interactions entre protéines pro-apoptotique et pro-survie (dont fait partie BCL-2). L'altération de l'équilibre entre ces deux groupes de facteurs représente un mécanisme par lequel les cellules cancéreuses échappent à l'apoptose et acquièrent un avantage de survie. En se liant à BCL-2, le vénétoclax permet la libération des protéines pro-apoptotiques et le déclenchement de l'apoptose.

Le rituximab est un anticorps monoclonal dirigé contre l'antigène CD20 (anti-CD20), qui est notamment surexprimé à la surface des lymphocytes B des patients souffrant de LLC.

Santé Canada a émis un avis de conformité pour le vénétoclax « en association avec le rituximab pour le traitement des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique ayant reçu au moins un traitement antérieur ». Il s'agit de la première évaluation par l'INESSS de Venclexta^{MC} pour cette indication.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

La LLC est un cancer hématologique impliquant les lymphocytes B, dont la progression est variable d'une personne atteinte à l'autre, mais souvent lente. Le pronostic de survie peut varier d'un an à plus de dix ans. Il s'agit de la forme de leucémie la plus courante chez l'adulte, représentant 44 % des cas au Canada. Au Québec, en 2017, 1 320 nouveaux cas de leucémie ont été diagnostiqués et 700 décès ont été enregistrés. Ce cancer affecte une population âgée fréquemment atteinte de comorbidités. L'âge médian au diagnostic est d'environ 72 ans et approximativement le tiers des patients ont moins de 65 ans (Eichhorst 2015). Plus de 80 % des patients sont diagnostiqués à un stade précoce de la maladie, quand une lymphocytose inexplicée est notée lors d'une prise de sang de routine (Abbott 2006). Près de 40 % des patients atteints de LLC sont asymptomatiques au moment du diagnostic. En présence d'une maladie asymptomatique, un suivi clinique est privilégié, tandis qu'en présence d'une progression ou de l'apparition de symptômes, un traitement est amorcé. L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, qui a un potentiel curatif, est une option pouvant être considérée, mais elle s'adresse à un pourcentage limité de personnes. Ainsi, chez la majorité des patients, le traitement de la LLC demeure à visée palliative dans le but de prolonger la survie et de maintenir ou d'améliorer la qualité de vie. L'âge, l'état de santé global, les comorbidités et la préférence des patients sont des facteurs qui influencent le choix du traitement. Actuellement, le rituximab en association avec une chimiothérapie à base de fludarabine (FCR) constitue le traitement standard des personnes capables de le tolérer. Chez les personnes âgées, en moins bon état de santé général ou qui présentent des comorbidités, l'obinutuzumab (Gazyva^{MC}) en association avec le chlorambucil, et l'ibrutinib (Imbruvica^{MC}), un inhibiteur du récepteur des cellules B (B-cell receptor inhibitor, BCRi), représentent des options de traitement. Après l'échec d'un de ces traitements, l'ibrutinib ou des chimiothérapies

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

peuvent être administrés. Bien que l'association bendamustine/rituximab (BR) ne soit pas indiquée par Santé Canada pour le traitement de la LLC, c'est une thérapie disponible dans certains centres hospitaliers au Québec.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude MURANO (Seymour Mars 2018), complétée par des mises à jour des données (Seymour Décembre 2018, Kater 2018), est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Une comparaison indirecte ajustée par appariement, non publiée, a aussi été évaluée. Il est à noter que le comparateur utilisé dans l'étude MURANO est l'association BR, dont la valeur thérapeutique n'a jamais été évaluée par l'INESSS. Par conséquent, une évaluation de la pertinence et de l'efficacité relative du BR comme traitement de la LLC récidivante ou réfractaire a également été réalisée.

L'étude MURANO est un essai de phase III, à répartition aléatoire, multicentrique, sans insu, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association vénétoclax/rituximab (VR) à celles de BR. Elle a été réalisée sur 389 adultes ayant eu un diagnostic de LLC récidivante ou réfractaire. Ceux-ci devaient avoir reçu un à trois traitements antérieurs, dont au moins une chimiothérapie, et devaient présenter un indice fonctionnel selon l'ECOG de 0 ou 1. Une stratification a été effectuée selon la présence ou non de la délétion 17p (del17p), la réponse aux traitements antérieurs et la région géographique. Les patients ont été répartis dans l'un des deux groupes de traitement suivants :

- Le vénétoclax en monothérapie, avec augmentation graduelle de la dose sur une période de cinq semaines, puis en association avec le rituximab à la dose de 400 mg par voie orale une fois par jour, à raison de 6 cycles de 28 jours. Par la suite, les patients poursuivaient la prise du vénétoclax pendant 24 mois au total à partir du premier jour du premier cycle de traitement en association avec le rituximab.
- La bendamustine par voie intraveineuse à la dose de 70 mg/m² aux jours 1 et 2 de chaque cycle, en association avec le rituximab, à raison de 6 cycles de 28 jours.

Le paramètre d'évaluation principal est la survie sans progression évaluée par les investigateurs. Afin de contrôler l'inflation du risque d'erreur de type 1 (alpha), les paramètres secondaires clés ont été testés selon l'approche hiérarchisée suivante : le taux de réponse complète et le taux de réponse complète avec rémission hématologique incomplète, évalués par un comité indépendant, la réponse tumorale objective évaluée par un comité indépendant et la survie globale. Les principaux résultats obtenus en intention de traiter sont présentés dans le tableau suivant.

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

Les principaux résultats d'efficacité de l'étude MURANO (Seymour 2018)

Paramètre d'évaluation	Vénétoclax/ rituximab (n=194)	Bendamustine/ rituximab (n=195)	RRI (IC95 %), valeur p
ANALYSE PRIMAIRE APRÈS UN SUIVI MÉDIAN DE 23,8 MOIS (8 MAI 2017)			
Survie médiane sans progression ^a	Non atteinte	17 mois	0,17 (0,11 à 0,25), p < 0,001
RC/RCi ^b	8,2 %	3,6 %	p = 0,0814
Réponse tumorale objective ^{b,c,d}	92,3 %	72,3 %	nd
Survie globale à 24 mois ^{c,e}	91,9 %	86,6 %	0,48 (0,25 à 0,90)
MMR négative à 9 mois (n=366) ^e	62,4 %	13,3 %	nd
MISE À JOUR APRÈS UN SUIVI MÉDIAN DE 36 MOIS (8 MAI 2018)			
Survie médiane sans progression ^a	Non atteinte	17 mois	0,16 (0,12 à 0,23), p < 0,0001
Survie globale à 36 mois ^{c,e}	87,9 %	79,5 %	0,50 (0,30 à 0,85), p = 0,0093

IC95% : Intervalle de confiance à 95 %; MMR : Maladie minimale résiduelle; nd : Non disponible; RC/RCi : Réponse complète/réponse complète avec rémission hématologique incomplète; RRI : Rapport des risques instantanés.

a Résultats de l'évaluation par les investigateurs.

b Résultats de l'évaluation du comité indépendant.

c Analyse exploratoire en raison de la séquence hiérarchisée.

d Pourcentage de patients ayant une réponse complète ou partielle déterminée selon les critères d'évaluation de l'International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL, Hallek 2008).

e Résultats exprimés en pourcentage de patients.

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

- L'étude MURANO est un essai d'un niveau de preuve élevé. Elle est aussi jugée de bonne qualité méthodologique.
- Un risque de biais de détection est présent puisque l'étude est ouverte, le paramètre principal est subjectif et il a été évalué par les investigateurs. L'insu aurait pu être difficilement préservé en raison de la nature des traitements (oral/intraveineux par opposition à intraveineux). Le risque de biais est toutefois atténué par la présence d'un comité indépendant pour l'évaluation des paramètres subjectifs.
- Les risques de biais d'attrition sont jugés faibles. L'étude comporte un nombre suffisant de sujets, les caractéristiques des patients sont détaillées et généralement bien réparties entre les groupes, peu de sujets ont été perdus au suivi et peu de déviations majeures du protocole ont été relevées.
- La stratification a été effectuée selon des éléments considérés comme appropriés.
- Le paramètre d'évaluation principal est jugé adéquat dans le contexte de la LLC.

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

- Le comparateur utilisé dans l'étude MURANO est l'association BR. Étant donné que la valeur thérapeutique de ce dernier n'a jamais été évaluée par l'INESSS, une recension des écrits scientifiques portant sur ce traitement a été réalisée afin de l'apprécier. Cinq études ont été retenues pour son analyse : une étude de phase II (Fischer 2011), deux essais de phase III (Chanan-Khan 2016 et Fraser 2018, Zeneletz 2017), une étude rétrospective (Cuneo 2018) et une comparaison indirecte (Cuneo). L'INESSS est d'avis que les données disponibles sont satisfaisantes pour reconnaître les bénéfices cliniques du BR.

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

- Le choix du comparateur est jugé acceptable au moment de la réalisation de l'étude. Toutefois, dans le contexte québécois actuel, l'ibrutinib aurait été un comparateur plus pertinent.
- Les caractéristiques de base des patients sont bien détaillées. Ceux-ci ont un âge médian de 65 ans et sont majoritairement des hommes. La plupart des sujets ont un stade de Rai de 0 à 2. Environ 60 % des patients n'avaient reçu qu'un seul traitement antérieur, principalement du FCR. Il est à noter que la majorité des patients avait reçu un anti-CD20 et que très peu avaient reçu un BCRI, soit moins de 3 %.
- Il est à noter qu'environ 27 % des patients avaient une LLC avec une del17p. Actuellement, les chimiothérapies, dont l'association BR, ne sont pas recommandées pour cette population, car elles sont peu efficaces. Toutefois, l'étude a été réalisée avant la venue des BCRI, comme l'ibrutinib. Compte tenu de l'état des connaissances à cette époque, l'association BR était considérée comme un traitement acceptable pour cette population.
- Selon les experts cliniques consultés, la population étudiée est somme toute représentative de celle à traiter au Québec à ce stade de la maladie.

Les résultats de l'analyse primaire démontrent que l'association VR prolonge significativement la survie sans progression des patients atteints d'une LLC récidivante ou réfractaire, comparativement au BR. Bien que l'ampleur du gain ne puisse être déterminée, car peu d'événements sont survenus dans le groupe VR, la diminution de 83 % du risque de progression ou de décès est jugée importante. L'évaluation de la survie sans progression par un comité indépendant concorde avec celle des investigateurs. Les résultats de l'analyse prédéfinie des différents sous-groupes semblent montrer une ampleur de l'effet du traitement sur la survie sans progression globalement homogène, en faveur de l'association VR. En ce qui concerne les taux de réponse complète et de réponse complète avec rémission hématologique incomplète évalués par un comité indépendant, une différence de 4,6 % non statistiquement significative entre les deux groupes est observée. Il est à noter qu'il y a une discordance importante entre l'évaluation de ce paramètre selon le comité indépendant et les investigateurs (8,2 % avec VR contre 3,6 % avec BR pour le comité indépendant; 26,8 % contre 8,2 % pour les investigateurs). La raison principale de cette différence est due à l'interprétation des adénopathies résiduelles mineures. Les experts consultés mentionnent que cette divergence d'interprétation est aussi observée dans leur pratique. Les résultats obtenus quant à la réponse tumorale objective semblent favoriser le groupe VR. Ce paramètre est toutefois exploratoire, en raison de la séquence hiérarchisée des analyses. Quant à la survie médiane globale, elle n'a été atteinte dans aucun des deux groupes. Enfin, le taux de maladie minimale résiduelle (MMR) négative, définie comme un compte sanguin périphérique à moins d'une cellule de LLC par 10 000 leucocytes, évalué à neuf mois est plus élevé avec l'association VR. Bien qu'il s'agisse d'un paramètre exploratoire, la différence entre les résultats est jugée importante par les experts consultés, car ce paramètre témoigne de la profondeur de la réponse.

Des effets indésirables de grade 3 ou 4 sont survenus chez 82 % des patients traités par l'association VR comparativement à 70,2 % de ceux ayant reçu l'association BR. Le principal effet observé avec l'association VR est la neutropénie (57,7 % contre 38,8 %). Cela ne semble pas se traduire par des infections et des neutropénies fébriles plus fréquentes. Par contre, cet effet indésirable a mené à plus d'arrêts de traitement que dans le groupe BR. L'utilisation du facteur stimulant les colonies de granulocytes (GCS-F) était fréquente, mais comparable entre les groupes (47,9 % contre 43,1 %). Les experts consultés mentionnent que l'utilisation du G-CSF est significativement moins importante dans leur pratique. L'effet indésirable d'intérêt du vénétoclax est le syndrome de lyse tumorale. Il a été

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

observé à un taux relativement faible (3,1 %), compte tenu de l'augmentation graduelle de la dose de vénétoclax. Il est à noter qu'en raison des posologies des deux thérapies, la durée médiane d'exposition au traitement diffère entre les deux groupes, soit de 22,1 mois avec l'association VR et d'environ 6 mois avec l'association BR. Somme toute, selon les experts consultés, la toxicité du vénétoclax, en association avec le rituximab, semble acceptable et les effets indésirables observés peuvent être pris en charge.

Les résultats de la survie sans progression issus de la mise à jour de l'étude effectuée après un suivi médian de 36 mois (Seymour, Kater) corroborent ceux qui ont été observés lors de l'analyse précédente. La survie médiane globale n'est toujours pas atteinte dans les deux groupes. Bien qu'une diminution de 50 % du risque de décès soit observée, ce paramètre est exploratoire en raison de la séquence hiérarchisée des analyses. La survie globale estimée à trois ans est de 87,9 % avec l'association VR et de 79,5 % avec l'association BR. Le nombre de patients ayant une MMR négative est plus élevé dans le groupe VR, et ce, peu importe les analyses de sous-groupes et le moment de l'évaluation. Il est à noter que dans le groupe VR, 27 patients ont reçu un traitement subséquent; de ceux-ci, 8 sujets ont eu de l'ibrutinib et 3 ont été retraités au vénétoclax. Parmi les patients qui ont reçu de l'ibrutinib après le vénétoclax, deux ont partiellement répondu. Aucune donnée de qualité de vie avec l'association VR n'est publiée.

Il est à noter que 130 sujets du groupe VR ont complété le traitement de 24 mois (Seymour, Kater). Parmi ces patients, 83 avaient une MMR négative (63,8 %). Après un suivi médian de 9,9 mois, une progression de la maladie est observée chez seulement 16 sujets (12,3 %) et le nombre de personnes ayant une MMR négative est ramené à 58 (44,6 %).

Comparaison indirecte avec l'ibrutinib

Le comparateur jugé le plus approprié pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'association VR dans le traitement de la LLC récidivante ou réfractaire est l'ibrutinib. En absence de données comparant directement ces traitements, le fabricant a soumis une analyse indirecte non ancrée, ajustée par appariement. Elle a pour objectif de comparer les données de l'étude MURANO à celles de l'essai RESONATE (Byrd 2014, Byrd 2017), en réalisant des ajustements selon les différences entre les caractéristiques de base des populations à l'étude. Il a été noté que les critères d'inclusion et d'exclusion de chacune des études sont majoritairement différents et que la population de l'étude RESONATE semble en moins bon état de santé général que celle de l'étude MURANO. De plus, l'appariement des patients de l'étude MURANO à ceux de l'étude RESONATE en fonction de certaines covariables a eu pour effet de réduire de façon importante (63 %) le nombre de patients du groupe VR. Cela diminue donc le nombre d'événements évaluables, entraîne des biais importants et réduit la puissance de cette comparaison. Enfin, dans l'étude MURANO, les données de survie médiane sans progression et de survie globale sont immatures. Intégrer de tels résultats dans une comparaison indirecte engendre beaucoup d'incertitude sur les résultats finaux de cette analyse. En raison de ces limites méthodologiques, cette comparaison n'est pas retenue.

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu une lettre de cliniciens. Les éléments mentionnés ci-après proviennent aussi de ceux que l'INESSS a consultés.

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

Il existe un besoin clinique non couvert en LLC. Le remboursement du vénétoclax, en association avec le rituximab, serait avantageux dans le parcours de soins des patients atteints de LLC. Les résultats de l'étude MURANO montrent un bénéfice clair sur la survie sans progression de l'association VR par rapport à l'association BR. Bien que les données de survie médiane globale soient immatures dans les deux groupes et que l'analyse de ce paramètre soit exploratoire, les cliniciens mentionnent qu'ils croient à un gain de survie à long terme, principalement en raison des résultats de la survie sans progression et de la profondeur de la réponse que l'association VR engendre. Bien qu'il y ait une diminution d'environ 20 % de patients ayant une MMR négative après un suivi de 9,9 mois parmi les sujets qui ont complété 24 mois de traitement au vénétoclax, les cliniciens sont d'avis que cela ne devrait pas mener à une rechute immédiate de la maladie et qu'un traitement pourrait être nécessaire seulement après plusieurs années. Toutefois, les cliniciens mentionnent qu'il est difficile de statuer qu'il y aura une perte de l'effet du traitement ou une diminution de son ampleur après son arrêt.

En absence d'une comparaison directe entre l'association VR et l'ibrutinib, les experts consultés mentionnent qu'ils favoriseraient en deuxième intention ou plus l'association, en raison de sa durée fixe de 24 mois et de son profil d'innocuité favorable. Il est à noter que les cliniciens utilisent de plus en plus l'ibrutinib en première intention. Puisque l'étude MURANO incluait un très faible nombre de patients ayant reçu un BCRI, les cliniciens se sont questionnés sur la séquence de traitement de l'association VR par rapport à l'ibrutinib. D'après les résultats de l'étude de phase II évaluant l'utilisation du vénétoclax en monothérapie post-BCRI, ils émettent l'hypothèse selon laquelle l'association VR serait utilisée après ce médicament chez les patients qui ont reçu l'ibrutinib en première intention.

Perspective du patient

Lors de l'évaluation du vénétoclax en association avec le rituximab, l'INESSS a reçu une lettre du groupe de défense des patients de la LLC ainsi qu'une lettre d'une patiente.

Le groupe de défense des patients de la LLC a effectué trois sondages auprès de patients atteints notamment de LLC et de leurs aidants naturels provenant de quatre pays (Canada, États-Unis, Angleterre, Australie). Sur les 320 patients qui ont rempli les sondages, 87 % étaient atteints d'une LLC. Ces patients rapportent souvent un état de fatigue constant et important, des ganglions lymphatiques hypertrophiés, des infections fréquentes et des sueurs nocturnes. De plus, les incertitudes sur leur avenir engendrent fréquemment stress et dépression. Les personnes atteintes sont souvent forcées d'interrompre leurs activités et de s'isoler socialement afin d'éviter les infections. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec les thérapies actuelles sont la fatigue, les nausées et les infections. Un besoin existe pour un nouveau traitement qui a une efficacité accrue, qui a peu d'effets indésirables et qui offre une meilleure qualité de vie. Parmi les répondants, 14 ont reçu l'association VR. Les traitements reçus précédemment étaient principalement des chimiothérapies et de l'ibrutinib. La majorité des patients ayant reçu l'association mentionnent que les symptômes liés à la LLC sont bien contrôlés par ce traitement. Ils évoquent qu'ils sont prêts à tolérer entre autres les neutropénies, la fatigue, les diarrhées et les thrombocytopénies que peut causer l'association. Enfin, ils indiquent que le nombre de visites cliniques, le temps de perfusion et la fréquence des infections associés au traitement combinant le vénétoclax au rituximab altèrent peu leur qualité de vie. Selon eux, la durée fixe de traitement est un avantage majeur.

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

Besoin de santé

L'arrivée des BCRI, plus particulièrement l'ibrutinib, a changé l'évolution de la maladie, en allongeant considérablement la vie de plusieurs patients. Actuellement, il y a un besoin de nouvelles molécules qui améliorent la survie globale et qui possèdent un profil d'innocuité acceptable chez les patients atteints d'une LLC récidivante ou réfractaire. Le vénétoclax, en association avec le rituximab, représenterait une nouvelle option thérapeutique, peu importe la condition du patient, qui pourrait combler un besoin de santé à ce stade de la maladie.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique du vénétoclax, en association avec le rituximab, est démontrée pour le traitement de la LLC récidivante ou réfractaire chez les personnes ayant reçu au moins un traitement antérieur.

Motifs de la position unanime

- Le vénétoclax, en association avec le rituximab, améliore de façon significative la survie sans progression des patients, en comparaison de l'association BR.
- L'association VR engendre un taux de maladie minimale résiduelle négative très important en comparaison de l'association BR.
- En l'absence de données de survie globale suffisamment matures et en raison du caractère exploratoire de ce paramètre, une incertitude demeure quant à un gain potentiel en faveur de l'association VR et son ampleur. L'INESSS croit toutefois qu'il est plausible d'observer à long terme un gain, en raison, notamment, des résultats de la survie sans progression et de la profondeur de la réponse obtenue avec le vénétoclax.
- Cette association a un profil d'innocuité acceptable et les effets indésirables qu'elle entraîne peuvent être pris en charge.
- La durée fixe de traitement de 24 mois représente un bénéfice clinique pour les patients.
- Le vénétoclax, en association avec le rituximab, représente une nouvelle option thérapeutique qui pourrait combler un besoin de santé à ce stade de la maladie.

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

Le prix de vente garanti d'un comprimé de 100 mg de vénétoclax est de 67,99 \$. Le coût de la période d'augmentation graduelle de la dose, qui s'échelonne sur 5 semaines, est de 3 665 \$, tandis que celui d'un cycle de 28 jours de traitement en association avec le rituximab est de 10 554 \$ ou 11 534 \$, selon le cycle. Par la suite, lorsque le vénétoclax est administré en monothérapie, son coût est plutôt de 7 615 \$ par cycle de 28 jours. Ces coûts sont comparables à ceux de 28 jours de traitement à l'ibrutinib (8 459 \$). Notons que, contrairement à l'ibrutinib qui est administré jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable, le vénétoclax est plutôt administré sur une période maximale de 24 mois (excluant la période d'augmentation graduelle de la dose). Ainsi son coût de traitement, ajouté à celui de la période de l'augmentation graduelle de la dose, est d'au plus 224 189 \$. À titre informatif, l'association BR est parfois utilisée en pratique clinique, mais n'a pas d'indication reconnue dans la *Liste des médicaments – Établissements*. Le coût d'un cycle de 28 jours de ce traitement varie de 5 622 \$ (cycle 1) à 6 602 \$ (cycles 2 à 6). Son coût maximal est de 38 631 \$ (6 cycles).

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

En pharmacoeconomie, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a entre autres pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental de l'association VR comparativement à l'association BR ainsi qu'à l'ibrutinib, pour le traitement de la LLC récidivante ou réfractaire. Cette analyse :

- se base sur un modèle de survie cloisonnée à trois états de santé, soit la survie sans progression de la maladie, la survie après la progression de la maladie et le décès;
- porte sur un horizon temporel de 10 ans;
- s'appuie principalement sur les données d'efficacité et d'innocuité de l'étude MURANO pour la comparaison avec BR, et de la comparaison indirecte soumise pour celle avec l'ibrutinib, données extrapolées sur l'horizon temporel au moyen de différents modèles paramétriques;
- inclut des valeurs d'utilité dérivées des données de qualité de vie colligées au moyen de l'EQ-5D utilisé dans l'étude 116 et de l'article rédigé par Dretzke et ses collaborateurs (2010);
- est réalisée selon une perspective sociétale dans laquelle sont considérés les coûts d'acquisition et d'administration des traitements, ceux associés au suivi médical et au monitoring, aux soins palliatifs, aux effets indésirables et les coûts indirects tels que la perte de productivité au travail.

Dans l'analyse comparant les associations VR et BR, le fabricant estime que le ratio coût-utilité incrémental s'établit à ■ \$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné). Selon les analyses de sensibilité déterministes effectuées, celui-ci pourrait varier de ■ à ■ \$/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 50 000 \$/QALY gagné et 100 000 \$/QALY gagné est de ■ % et ■ %, respectivement.

Dans l'analyse comparant l'association VR à l'ibrutinib, le fabricant estime que l'association est une stratégie ■, c'est-à-dire qu'elle est ■ efficace et ■ coûteuse que son comparateur.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de l'analyse pharmacoeconomique proposée par le fabricant est adéquate. La comparaison qu'il estime la plus pertinente pour évaluer l'efficacité de l'association VR à ce stade de la maladie serait l'ibrutinib. Toutefois étant donné la faible validité de la comparaison indirecte soumise, aucune donnée d'efficacité comparative fiable ne peut être intégrée dans le modèle pharmacoeconomique. De fait, l'évaluation adéquate de son efficacité ne peut être effectuée. Notons qu'en tenant compte de leurs posologies recommandées respectives, le coût de traitement de VR serait inférieur à celui d'ibrutinib seulement à partir du 27^e mois d'un traitement continu par ces médicaments.

Bien que non inscrite pour cette indication, l'association BR est retenue comme comparateur par l'INESSS puisque celle-ci représente à tout le moins une thérapie disponible dans certains centres hospitaliers. De plus, il a relevé des éléments susceptibles d'affecter l'estimation du ratio coût-utilité incrémental et il a apporté notamment les modifications suivantes :

- **Survie** : Le fabricant a considéré une modélisation fondée sur une corrélation entre la survie globale et la survie sans progression. Puisque, selon les données disponibles et l'avis des experts, aucune corrélation entre ces deux points d'aboutissement n'a été établie dans cette pathologie, l'INESSS a plutôt projeté de manière indépendante ses estimations de la survie à long terme à partir des données de l'étude pivot MURANO. Consécutivement à cette modification, l'INESSS a aussi dû adapter les méthodes de projection à long terme des données de survie retenues. Il ressort de cette modélisation qu'un bénéfice de survie globale en faveur de l'association VR est observé. Toutefois, en l'absence de données suffisamment matures et en raison du caractère

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

exploratoire de ce paramètre, une analyse de sensibilité a été réalisée, dans laquelle elle est présumée identique à celle de l'association BR.

- Durée de traitement par l'association VR : Au lieu de retenir la durée extrapolée par le fabricant, l'INESSS a plutôt retenu les données du temps de traitement provenant de l'étude pivot. En retenant celles-ci, le nombre de cycles avec l'association VR a été revu à la hausse.

Des limites importantes à l'analyse ont également été relevées. Celles-ci, décrites ci-dessous, ont fait l'objet d'analyses univariées rapportées dans le tableau ci-après.

- Épuisement de l'effet suivant l'arrêt du traitement : Dans l'analyse proposée par le fabricant, le vénétoclax est administré sur une période maximale de 24 mois (excluant la période d'augmentation graduelle de la dose). Or, suivant cette période d'exposition au traitement, le fabricant suppose que l'effet du vénétoclax se maintient dans le temps. La survie des patients et la progression de leur maladie suivant cet arrêt sont incertaines. En l'absence de données cliniques robustes prouvant un maintien de l'effet, il est très probable, selon les experts consultés, que l'on observe un épuisement graduel de l'effet. Toutefois, ces derniers ne sont pas en mesure d'en quantifier l'effet ni de préciser sur quelle période celui-ci aurait lieu. Ainsi l'INESSS estime que le ratio coût-utilité différentiel de cette association est au minimum celui mesuré dans son scénario de base.
- Horizon temporel et mortalité de toutes causes : Celui retenu par le fabricant (10 ans) ne capture pas l'ensemble des effets cliniques et des coûts attendus pour cette comparaison puisqu'environ 55 % des patients sont toujours en vie à l'issue de cette période. Toutefois, en raison des données immatures de survie sans progression et de survie globale de l'étude MURANO, de l'extrapolation incertaine de cette survie à très long terme et d'un taux de mortalité de toutes causes s'accroissant avec l'âge, que le modèle ne capture pas adéquatement, retenir un horizon temporel plus long accentuerait l'incertitude concernant les résultats pharmacoéconomiques. Dans ce contexte, l'INESSS juge acceptable l'horizon temporel retenu par le fabricant.

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

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant l'association vénétoclax/rituximab à l'association bendamustine/rituximab pour le traitement de la LLC récidivante ou réfractaire

Perspective sociétale	Δ AVG	Δ QALY	Δ Coût (\$)	RCUI (\$/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIO DU FABRICANT				
INESSS				
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES ^a				
1. Survie ^b	1,52	1,21	166 545	138 195
2. Durée de traitement de l'association VR	1,63	1,45	158 073	108 868
3. Épuisement de l'effet suivant l'arrêt du traitement				
5 % par année	1,47	1,33	166 568	124 819
20 % par année	1,10	1,06	170 530	161 606
40 % par année	0,72	0,79	173 887	219 545
4. Horizon temporel et mortalité de toutes causes				
Considérée sur un HT de 10 ans	1,29	1,12	169 477	151 592
Considérée sur un HT de 20 ans	1,87	1,47	173 891	118 524
SCÉNARIO DE BASE				
1+2	1,52	1,21	157 780	> 130 922
BORNE SUPÉRIEURE				
1 ^b +2	0,02	0,32	166 767	522 126

Δ AVG : Différence d'années de vie gagnées; Δ Coût : Différence de coût; Δ QALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; HT : Horizon temporel; LLC : Leucémie lymphoïde chronique; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental; VR : Vénétoclax/rituximab.

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

b Pour l'analyse de sensibilité supérieure, aucun gain de survie globale en faveur de vénétoclax/rituximab n'a été reconnu.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le ratio coût-utilité incrémental le plus vraisemblable serait au minimum de 130 922 \$/QALY gagné. Selon l'analyse de sensibilité effectuée, il pourrait atteindre la valeur de 522 126 \$/QALY gagné.

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

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant l'inscription de l'association VR pour le traitement de la LLC récidivante ou réfractaire. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

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

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Leucémie lymphoïde chronique		
Prévalence	37/100 000 personnes	37/100 000 personnes
Incidence	7/100 000 personnes	7/100 000 personnes
Proportion de patients traités	■ %	60 %
Proportion d'entre eux avec une maladie récidivante ou réfractaire	■ %	47 %
Taux de couverture de la RAMQ ^a	■ %	63 %
Nombre de cas admissibles au traitement ^b	■, ■, ■	1 011, 1 179, 1 349
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Répartition actuelle et anticipée du marché (3 ans)	■ : ■ % ■ : ■ % ■ : ■ %	Répartition actuelle Ibrutinib : 50 % BR : 27 % Autres ^c : 23 % Répartition anticipée Ibrutinib : 40 %, 30 %, 20 % BR : 32 %, 38 %, 43 % Autres ^c : 28 %, 32 %, 37 %
Parts de marché de VR (3 ans)	■ %, ■ %, ■ %	30 %, 60 %, 80 %
Provenance des parts de marché	Tous les comparateurs, ■	Tous les comparateurs, proportionnellement à leurs parts de marché
FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS		
Introduction des patients dans l'analyse	Introduction instantanée	Graduelle au cours des années
Coût moyen de :		
l'association VR	■ \$	204 079 \$
l'ibrutinib	■ \$	263 001 \$
l'association BR	■ \$	33 379 \$
Autres ^c	■ \$	284 \$

BR : Bendamustine/rituximab; VR : Vénétoclax/rituximab.

a La phase d'augmentation de dose et celle en association avec le rituximab sont administrées en établissements de santé, pour 100 % de la population traitée. Lorsque par la suite, le vénétoclax est administré en monothérapie, ce dernier est administré en communautaire, donc remboursé par la RAMQ.

b Ces résultats incluent les données d'incidence et de prévalence.

c Autres schémas thérapeutiques à base de chlorambucil.

Selon le fabricant, pour permettre le traitement de ■ patients, un impact budgétaire net sur 3 ans de ■ \$ est estimé sur le budget de la RAMQ.

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

- Répartition actuelle du marché : En se fondant sur l'avis d'experts, l'INESSS a modifié la répartition actuelle du marché, car celle supposée par le fabricant n'était pas représentative de leur pratique clinique. De plus, pour les nouveaux patients, une répartition différente a été

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

considérée afin d'intégrer le remboursement de l'ibrutinib en première intention de traitement. Cette modification augmente fortement l'impact budgétaire.

- Parts de marché : En se fondant sur l'avis d'experts, l'INESSS a rehaussé les parts de marché que serait susceptible d'acquérir l'association VR au cours des trois prochaines années. De fait, ils estiment que celles proposées par le fabricant sont trop faibles compte tenu des bénéfices que ce traitement apporte par rapport aux options thérapeutiques disponibles à ce stade de la maladie.
- Taux de couverture de la RAMQ : Celui présumé par le fabricant est issu de la base de données Pharmastat^{MC} d'IQVIA. L'INESSS a préféré l'estimer à partir des données de la RAMQ, car ces données seront plus représentatives. Cette modification réduit l'impact budgétaire. Toutefois, l'INESSS n'a appliqué ce taux qu'une fois le vénétoclax administré en monothérapie. Cette modification augmente fortement l'incidence budgétaire.

Impacts budgétaires de l'inscription du vénétoclax sur les listes des médicaments en association avec le rituximab pour le traitement de la LLC récidivante ou réfractaire (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements	15 823 587 \$	25 766 181 \$	26 440 312 \$	68 030 080 \$
RAMQ ^a	2 684 031 \$	17 951 604 \$	29 747 696 \$	50 383 331 \$
Total	18 507 618 \$	43 717 785 \$	56 188 008 \$	118 413 411 \$
Personnes	303	658	963	963 ^b
IMPACT NET				
Établissements	13 447 150 \$	21 581 465 \$	23 769 351 \$	58 797 966 \$
RAMQ ^c	-2 392 701 \$	4 448 751 \$	21 674 245 \$	23 730 295 \$
Total	11 054 449 \$	26 030 216 \$	45 443 596 \$	82 528 261 \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles ^d			66 619 073 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés ^e			98 369 081 \$

LLC : Leucémie lymphoïde chronique; VR : Vénétoclax/rituximab.

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

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

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

d Les estimations sont réalisées en tenant compte de parts de marché de l'association VR réduites de 25 % (22,5 %, 45 % et 60 %).

e Les estimations sont réalisées en tenant compte de parts de marché de l'association VR rehaussées de 25 % (60 %, 80 % et 99 %).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels de 59 M\$ pourraient s'ajouter au budget des établissements de santé et de 24 M\$ à celui de la RAMQ dans les trois premières années suivant l'inscription du vénétoclax en association avec le rituximab. Ces estimations se fondent sur l'hypothèse selon laquelle 963 patients seraient traités au cours de ces années.

Cet impact budgétaire net prend en compte l'application par les établissements de santé de la Circulaire du ministère de la Santé et des Services sociaux prévoyant leurs responsabilités concernant le remboursement de la chimiothérapie contre le cancer. De fait, sur la période de l'augmentation graduelle de la dose ainsi que durant les cycles (maximum de 6) au cours desquels le vénétoclax est administré en établissement, ces derniers ont la responsabilité de le fournir sans frais aux patients (Circulaire 2000-028).

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

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

L'inscription du vénétoclax, en association avec le rituximab, pour le traitement de la LLC récidivante ou réfractaire, dont le coût de traitement individuel est élevé, représente un coût d'opportunité annuel moyen pour le système de santé québécois estimé à 27,5 M\$ pour le traitement de 641 personnes. Afin de mettre en perspective ces coûts et ce qu'ils représentent, voici quelques exemples comparatifs de coûts en soins de santé. Dans un contexte de ressources limitées, ce coût d'opportunité pourrait représenter des sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer afin de permettre l'inscription du médicament. Les établissements ont également l'obligation d'atteindre l'équilibre budgétaire. L'ajout de nouveaux médicaments sur la *Liste des médicaments – Établissements* leur impose un fardeau économique qui devient de plus en plus difficile à gérer.

Coût d'opportunité lié à l'inscription du vénétoclax en association avec le rituximab – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 27 509 420 \$

Comparaison		
Coûts en médicaments		
Traitement de leucémie lymphoïde chronique	42 916 \$ en coût additionnel moyen par patient	641 personnes
Coûts en soins de santé		
Équivalent en nombre d'heures de soins infirmiers à domicile	72 \$/heure	382 075 heures
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	68 841 \$/place	400 places
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	75 000 \$/lit	367 lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	239 \$/jour	115 102 jours

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'inscrire le vénétoclax sur les listes des médicaments pour le traitement de la LLC récidivante ou réfractaire, si certaines conditions sont remplies.

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

Motifs de la position unanime

- Le vénétoclax, en association avec le rituximab, améliore de façon significative la survie sans progression des patients en comparaison de l'association BR.
- L'association VR engendre un taux de maladie minimale résiduelle négative très important en comparaison de l'association BR.
- En l'absence de données de survie globale suffisamment matures et en raison du caractère exploratoire de ce paramètre, une incertitude demeure quant à un gain potentiel en faveur de l'association VR et son ampleur. L'INESSS croit toutefois qu'il est plausible d'observer un gain à long terme, en raison notamment des résultats de la survie sans progression et de la

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

profondeur de la réponse obtenue avec le vénétoclax.

- La durée fixe de traitement de 24 mois ainsi que son profil d'innocuité acceptable constituent un bénéfice clinique pour les patients.
- Le vénétoclax, en association avec le rituximab, représente une nouvelle option thérapeutique qui pourrait combler un besoin de santé à ce stade de la maladie.
- Faute de données d'efficacité comparatives robustes, l'INESSS ne peut évaluer adéquatement son efficience par rapport à l'ibrutinib, son principal comparateur. Comparativement à l'association BR, son ratio coût-utilité incrémental est estimé être supérieur à 130 922 \$/QALY gagné, ce qui en fait une option non efficiente.
- Il s'agit d'un médicament coûteux et son usage pour cette indication engendrerait sur le budget des établissements de santé des coûts de l'ordre de 59 M\$ et de l'ordre de 24 M\$ sur le budget de la RAMQ, au cours des trois premières années suivant son inscription.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement de Venclexta^{MC}, en association avec le rituximab, pour le traitement de la LLC récidivante ou réfractaire constitue une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation est encadrée par une indication reconnue qui favorise un usage approprié et si le fabricant participe à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

À partir des analyses économiques soumises, chaque réduction de 1 % du prix du vénétoclax diminue le ratio coût-utilité incrémental de 1 472 \$/QALY gagné et réduit l'impact budgétaire net sur trois ans de 1 113 995 \$.

Rituxan^{MC}

Par souci de concordance, advenant l'inscription de Venclexta^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements*, une indication reconnue devrait également être ajoutée au rituximab par voie intraveineuse. L'indication reconnue proposée est la suivante :

- ◆ pour le traitement des personnes atteintes de leucémie lymphoïde chronique, selon l'indication reconnue pour le vénétoclax.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Abbott BL.** Chronic lymphocytic leukemia: recent advances in diagnosis and treatment. *Oncologist* 2006;11(1):21-30.
- **Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, et coll.** Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2014;371(3):213-23.
- **Byrd JC, Hillmen P, O'Brien SM, et coll.** Long-term efficacy and safety with ibrutinib (ibr) in previously treated chronic lymphocytic leukemia (CLL): Up to four years follow-up of the RESONATE study. *J Clin Oncol* 2017;35.
- **Chanan-Khan A, Cramer P, Demirkan F, et coll.** Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2016;17(2):200-11.
- **Cuneo A, Follows G, Rigolin GM, et coll.** Efficacy of bendamustine and rituximab as first salvage treatment in chronic lymphocytic leukemia and indirect comparison with ibrutinib: a GIMEMA, ERIC and UK CLL FORUM study. *Haematologica* 2018;103(7):1209-17.
- **Eichhorst B, Robak E, Montserrat P, et coll.** Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015;26:78-84.

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

- **Fischer K, Cramer P, Busch R, et coll.** Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 2011;29(26):3559-66.
- **Fraser G, Cramer P, Demirkan F, et coll.** Updated results from the phase 3 HELIOS study of ibrutinib, bendamustine, and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Leukemia* 2018.
- **Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et coll.** Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* 2008;111(12):5446-56.
- **Kater AP, Seymour JF, Hillmen, et coll.** A Fixed Duration of Venetoclax-Rituximab in Relapsed/Refractory CLL Eradicates Minimal Residual Disease and Prolongs Survival: Long-Term Outcomes of the MURANO Phase III Study. *J Clin Oncol* 2018;37(4):269-77.
- **Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS).** Responsabilités des établissements en regard de la chimiothérapie contre le cancer, Circulaire 2000-028, 2000, 4 p.
- **Seymour, JF, Kipps TJ, Eichhorst B, et coll.** Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* Mars 2018;378:1107-20.
- **Seymour, Kipps TJ, Eichhorst B, et coll.** MURANO Trial Establishes Feasibility of Time-Limited Venetoclax-Rituximab (VenR) Combination Therapy in Relapsed/Refractory (R/R) Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). *Blood* Décembre 2018;132(184).
- **Zelenetz AD, Barrientos JC, Brown JR, et coll.** Idelalisib or placebo in combination with bendamustine and rituximab in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia: interim results from a phase 3, randomised, doubleblind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2017;18(3):297-311.

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

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

XERMELO^{MC} – Diarrhée réfractaire associée au syndrome carcinoïde

Avis transmis à la ministre en mai 2019

Marque de commerce : Xermelo

Dénomination commune : Télotristat éthyl

Fabricant : Ipsen

Forme : Comprimé

Teneur : 250 mg

Refus d'inscription

RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande à la ministre de ne pas inscrire Xermelo^{MC} pour le traitement de la diarrhée réfractaire associée au syndrome carcinoïde, car la valeur thérapeutique n'est pas démontrée.

À l'intention du public

Le télotristat éthyl (Xermelo^{MC}) est un médicament utilisé pour traiter la diarrhée grave causée par le syndrome carcinoïde. Le syndrome carcinoïde est une complication pouvant survenir chez environ 10 % des patients atteints d'une tumeur neuroendocrine (TNE) de stade avancé située dans le système digestif. Il s'agit d'un type de cancer rare, qui ne cause habituellement pas de symptômes et qui progresse généralement lentement. Cependant, les symptômes du syndrome carcinoïde sont parfois graves, notamment les diarrhées, les bouffées de chaleur, les douleurs au ventre et les essoufflements, et nuisent à la qualité de vie des patients. Les traitements habituels, notamment le lanréotide (Somatuline Autogel^{MC}) et l'octréotide (Sandostatin^{MC} LAR), parviennent à réduire les symptômes et à améliorer le confort de la majorité des patients.

Santé Canada a autorisé la commercialisation du comprimé de 250 mg de télotristat éthyl, pour qu'il soit utilisé en ajout aux traitements habituels, lorsque la réduction des symptômes du syndrome carcinoïde n'est pas satisfaisante. L'évaluation de l'efficacité du télotristat éthyl repose sur une étude de qualité acceptable, mais qui comporte beaucoup de lacunes. Les résultats de cette étude montrent que le traitement au télotristat éthyl permet d'éviter en moyenne un peu moins d'une selle par jour, comparativement à un placebo. De plus, les résultats montrent que ce médicament ne semble pas avoir d'effet sur les autres symptômes du syndrome carcinoïde, ni améliorer la qualité de vie des patients.

L'INESSS juge que l'efficacité du télotristat éthyl sur la fréquence des selles est modeste, mais que cette étude comporte beaucoup trop de lacunes pour que les résultats puissent être pris en considération. En conséquence, l'INESSS n'est pas en mesure de reconnaître la valeur thérapeutique du télotristat éthyl.

Puisque la valeur thérapeutique du télotristat éthyl n'est pas reconnue, les quatre autres aspects prévus par la loi (justesse du prix, rapport entre le coût et l'efficacité du traitement, conséquences de l'inscription du médicament sur la liste sur la santé de la population et sur les autres composantes du

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

Le système de santé et de services sociaux, et l'opportunité de l'inscription du médicament sur la liste au regard de l'objet du régime général) n'ont pas été évalués.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le promédicament télotristat éthyl et son métabolite actif, le télotristat, sont des inhibiteurs des enzymes L-tryptophane hydroxylases (TPH 1 et TPH 2), nécessaires à la production de la sérotonine (5-hydroxytryptophane ou 5-HT). Il s'agit d'un neurotransmetteur impliqué dans la régulation de plusieurs processus physiologiques importants, tels que la motilité gastro-intestinale, les sécrétions digestives et la réponse inflammatoire. Le syndrome carcinoïde étant associé à une surproduction de sérotonine, le télotristat éthyl est indiqué « pour le traitement de la diarrhée réfractaire associée au syndrome carcinoïde, en association avec un analogue de la somatostatine, chez les patients qui n'obtiennent pas une maîtrise adéquate avec un analogue de la somatostatine utilisé seul ». Des analogues de la somatostatine (AS) utilisés pour cette indication, le lanréotide (Somatuline Autogel^{MC}) et l'octréotide (Sandostatine^{MC} LAR), figurent sur les listes des médicaments. Il s'agit de la première évaluation par l'INESSS de Xermelo^{MC}, dans le cadre d'un processus d'évaluation simultanée avec Santé Canada et l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le syndrome carcinoïde est une complication paranéoplasique endocrinienne le plus souvent associée à la présence d'une tumeur neuroendocrine (TNE) bien différenciée, située dans l'intestin grêle. Les TNE forment un groupe hétérogène de cancers rares prenant naissance dans le système neuroendocrinien diffus. Ces tumeurs évoluent habituellement lentement, sont souvent asymptomatiques ou associées à des symptômes non spécifiques, ce qui retarde le diagnostic (Modlin 2008). Au Canada, l'incidence annuelle de ce type de tumeur est estimée à 1 cas sur 100 000 personnes (Hallet 2015). Les TNE de l'intestin grêle sécrètent de grandes quantités de substances vasoactives telles que la 5-HT. Le syndrome carcinoïde survient lorsque le foie, surchargé par la présence de métastases, ne parvient plus à métaboliser l'excès de substances vasoactives sécrétées par la tumeur et les métastases hépatiques. Les symptômes les plus fréquents sont les bouffées vasomotrices (flushing), la diarrhée, les douleurs abdominales, les téléangiectasies et la bronchoconstriction (dyspnée) (Oberge 2010). De 7 à 35 % des patients atteints d'une TNE pourraient développer un syndrome carcinoïde et la diarrhée serait présente dans environ 75 % des cas (Santé Canada 2019). Les diarrhées associées au syndrome carcinoïde produisent de grandes quantités de liquide, peuvent être associées à des crampes abdominales ou se manifester de façon urgente (impériosité). De plus, leur fréquence quotidienne peut être très élevée au point de provoquer une déshydratation grave ou d'entraver les activités du patient de façon importante.

Lorsqu'un patient montre des symptômes du syndrome carcinoïde, il est notamment recommandé de confirmer le diagnostic en mesurant la concentration urinaire d'acide 5-HIAA (5-hydroxy-indol-acétique), un métabolite de la 5-HT. Les symptômes liés à l'hypersécrétion sérotoninergique sont habituellement contrôlés par un traitement à AS à longue action (NCCN 2019; Singh 2016). Selon les résultats d'une méta-analyse évaluant l'efficacité de différents modes d'intervention sur la réduction des symptômes du

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

syndrome carcinoïde, les patients traités par un AS auraient rapporté une amélioration de leurs symptômes de diarrhée dans une proportion de 65 % (Hofland 2019). Pour les patients n'ayant pas obtenu une maîtrise adéquate de leurs symptômes avec la posologie usuelle d'AS, il est recommandé d'augmenter la dose ou la fréquence d'administration de ces médicaments. Des thérapies locorégionales ciblant le foie, telle l'embolisation artérielle hépatique, peuvent être considérées, tout comme, en dernier recours, un traitement plus agressif de la tumeur primaire avec l'ajout d'évérolimus (Afinitor^{MC}) ou de ¹⁷⁷Lu-Oxodotréotide (Lutathera^{MC}) (NCCN 2019; Singh 2016).

Analyse des données

Parmi les publications analysées, seule l'étude TELESTAR (Kulke 2017) a été retenue. L'essai TELECAST (Pavel 2018) n'a pas été sélectionné puisqu'il porte sur une population différente de celle ciblée par l'indication du télotristat éthyl. Quant aux essais de phase II (Kulke 2014, Pavel 2015), ils n'ont pas été retenus en raison de la faiblesse de la preuve.

L'étude TELESTAR est un essai de phase III multicentrique, comprenant une phase à répartition aléatoire, contrôlée par placebo et à double insu d'une durée de 12 semaines, suivie d'une phase de prolongation à devis ouvert. La population à l'étude est composée d'adultes atteints d'une TNE métastatique bien différenciée associée, à un syndrome carcinoïde. Les patients devaient recevoir un traitement à l'octréotide ou au lanréotide, à une dose minimale respective de 30 mg par mois ou de 120 mg par mois, et ces doses devaient être stables depuis au moins trois mois. Les patients sélectionnés sont ceux qui, durant une période d'observation d'un mois, ont rapporté avoir eu au moins quatre selles par jour. Les patients étaient toutefois exclus s'ils présentaient plus de 12 selles aqueuses quotidiennes. Une stratification a été effectuée selon la concentration de départ de 5-HIAA urinaire et les patients ont été répartis pour recevoir, trois fois par jour, une dose de 250 mg ou de 500 mg de télotristat éthyl ou un placebo. Durant la phase à double insu, les patients poursuivaient leur traitement habituel par AS à action prolongée, sans en modifier la posologie. L'utilisation d'un traitement antitumoral était interdite, mais les patients pouvaient prendre une thérapie de secours, c'est-à-dire l'octréotide à courte action ou des antidiarrhéiques. Après la semaine 12, tous les patients pouvaient se joindre à une phase de prolongation ouverte de 36 semaines afin de recevoir une dose de 500 mg de télotristat éthyl 3 fois par jour.

Le paramètre d'évaluation principal est la variation, par rapport au nombre initial, du nombre moyen de selles par jour pendant 12 semaines. Afin de contrôler le risque d'erreur de type 1 (alpha), le paramètre d'évaluation principal et les paramètres secondaires clés ont été évalués selon l'approche hiérarchisée suivante : la variation de l'excrétion urinaire de 5-HIAA, la variation du nombre d'épisodes de bouffées vasomotrices, puis la variation de l'intensité de la douleur abdominale. Les principaux résultats obtenus pendant la phase à double insu de 12 semaines selon l'analyse de la population en intention de traiter (ITT) sont présentés dans le tableau suivant. Il est à noter que seuls les résultats relatifs à la posologie approuvée par Santé Canada (250 mg trois fois par jour) ont été retenus.

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

Principaux résultats de l'essai TELESTAR (Kulke 2017, HAS 2019)

Paramètre d'évaluation	Télotristat éthyl 250 mg (n = 45)	Placebo (n = 45)	Différence (IC97,5 %)ª et valeur p
Nombre de selles par jour ^b	-1,43	-0,62	-0,81 (-1,26 à -0,29), p < 0,001 ^c
5-HIAA urinaire, mg/24 h ^d	-40,1	11,5	-30,1 (-56,0 à -8,1), p < 0,001 ^e
Nombre de bouffées vasomotrices par jour ^b	-0,30	-0,16	0,036 (nd), p = 0,39 ^e
Intensité de la douleur abdominale ^{b,f,g}	-0,49	-0,23	-0,17 (nd), p = 0,28 ^e

5-HIAA : 5-hydroxy-indol-acétique; IC97,5 % : Intervalle de confiance à 97,5 %; nd : Non disponible.

a Analyse selon le test de la somme des rangs de Wilcoxon avec deux échantillons bloqués (test de van Elteren), stratifié selon le taux initial de 5-HIAA urinaire. Intervalles de confiance dérivés de l'estimateur non paramétrique de Hodges-Lehmann de la différence appariée médiane. Résultats des IC97,5 % tirés de l'avis de la Haute Autorité de santé (HAS 2019).

b Différence entre les résultats sur 12 semaines et les valeurs initiales.

c Le seuil de signification statistique est établi à 5 %.

d Différence entre les résultats à la semaine 12 et les valeurs initiales.

e Le seuil de signification statistique est établi à 2,5 %.

f L'intensité de la douleur abdominale est évaluée sur une échelle de 0 (aucune douleur) à 10 (pire douleur imaginable).

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

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

- La première partie de cette étude, soit la phase à double insu de 12 semaines, porte sur un nombre limité de patients, mais est de qualité méthodologique acceptable, considérant la rareté de la maladie. Cependant, elle présente plusieurs limites.
- Le plan d'analyse statistique des résultats est considéré comme adéquat.
- Dans le groupe télotristat éthyl 250 mg, l'âge moyen des patients est de 62,4 ans, 46,7 % d'entre eux sont des hommes et 42,2 % utilisent des doses d'AS plus élevées que celles recommandées. L'âge des patients est un peu plus élevé dans le groupe placebo (63,3 ans), dont 53,3 % sont des hommes et dont 40 % utilisent des doses élevées d'AS. Les critères d'admissibilité sont pertinents, mais certaines caractéristiques de la population recrutée ne sont pas publiées, telles que le délai depuis le diagnostic de TNE ou du syndrome carcinoïde, les comorbidités associées à ces maladies, l'état de santé global des patients, les essais thérapeutiques antérieurs ou les traitements concomitants utilisés en plus des AS à action prolongée. Cela nuit à l'interprétation des résultats et complique l'appréciation de la validité externe de l'étude.
- L'analyse des caractéristiques initiales des patients de chaque groupe indique un déséquilibre concernant l'ampleur des symptômes initiaux. Par rapport au groupe télotristat éthyl 250 mg, les patients du groupe placebo avaient en moyenne 0,9 selle et 1 bouffée vasomotrice de moins chaque jour. Notons par ailleurs que les valeurs initiales de fréquence des selles témoignent d'une grande variabilité : dans le groupe télotristat éthyl 250 mg, leur fréquence varie de 3,5 à 13,0 épisodes par jour. De plus, bien que la répartition aléatoire tienne compte de la concentration initiale de 5-HIAA urinaire, la concentration moyenne de ce métabolite était plus élevée dans le groupe télotristat éthyl 250 mg que dans le groupe placebo.
- À l'inclusion, la distribution des patients sous octréotide ou sous lanréotide varie selon les groupes, tout comme l'utilisation d'autres traitements à visée symptomatique tels que des anti diarrhéiques ou des opioïdes (HAS 2019). Les patients pouvant poursuivre leur traitement

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

habituel à condition de ne pas en modifier la posologie, ce déséquilibre dans l'utilisation de traitements concomitants s'est maintenu au cours de la phase à double insu de 12 semaines.

- En cours d'étude, la fréquence d'utilisation de la thérapie de secours (octréotide à courte action) était de 0,3 injection par jour dans le groupe télotristat éthyl 250 mg et de 0,7 injection par jour dans le groupe placebo. De plus, un traitement antidiarrhéique ou un analgésique opioïde a été utilisé par des patients du groupe télotristat éthyl 250 mg, dans une proportion de 51 % et de 31 %, respectivement, contre 38 % et 21 % des patients du groupe placebo (HAS). Rien n'indique que l'effet de ces médicaments sur le paramètre d'évaluation principal et les paramètres secondaires clés aient été évalués et la présence d'un biais de performance ne peut être exclue.
- Selon les experts, l'utilisation d'injections d'octréotide à courte action, en plus du traitement par AS à action prolongée, n'est pas une pratique courante au Québec.
- Pour la dose de 250 mg de télotristat éthyl, trois fois par jour, la période de suivi est de courte durée.
- La majorité des patients ont terminé l'essai de 12 semaines, soit environ 91 % et 84 % des patients des groupes télotristat éthyl 250 mg et placebo.
- Le paramètre d'évaluation principal (la réduction de la fréquence des selles) ainsi que les paramètres secondaires sont pertinents. Cependant, considérant que la diarrhée est un symptôme fluctuant dont la fréquence varie quotidiennement chez un même individu et qu'une grande variabilité interindividuelle est observée dans chaque groupe de traitement, les experts jugent que l'analyse portant sur la moyenne du nombre quotidien de selles est difficile à interpréter.

Les résultats obtenus sur 12 semaines montrent une réduction statistiquement significative du nombre de selles par jour dans le groupe télotristat éthyl 250 mg, comparativement au groupe placebo, avec une différence absolue de 0,81 selle par jour. Cependant, l'ampleur de l'effet attribuable au télotristat éthyl est faible et sa signification clinique est discutable. En effet, la signification clinique de la réduction d'une selle par jour chez un patient qui, au début de l'étude, avait en moyenne 4 selles par jour, ne saurait être la même chez un autre qui en avait 12 par jour. De plus, rappelons qu'au départ, les patients du groupe télotristat éthyl 250 mg avaient en moyenne 0,9 selle par jour de plus que les patients du groupe placebo.

Par ailleurs, les résultats d'une analyse exploratoire, portant sur la proportion de patients ayant une réponse durable, définie par une réduction d'au moins 30 % du nombre quotidien de selles pendant au moins 50 % de la durée de la phase à double insu, montrent que 44 % des patients du groupe télotristat éthyl 250 mg ont eu une réponse durable, contre 20 % des patients du groupe placebo. Ces résultats sont intéressants et leur signification clinique est plus simple à interpréter, car ce paramètre tient compte de la variabilité de l'état des patients au départ et de la fluctuation des réponses individuelles. Toutefois, considérant leur caractère exploratoire et l'absence d'analyse statistique adéquate, ces résultats ne sont pas retenus.

L'effet régulateur du télotristat éthyl sur la production de 5-HT est observé après 12 semaines, avec une réduction, par rapport aux valeurs initiales, de la concentration urinaire de 5-HIAA. Bien que la différence d'efficacité entre les groupes soit statistiquement significative, il est difficile d'en apprécier la

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

signification clinique, compte tenu de l'étendue des valeurs individuelles et du déséquilibre constaté entre les valeurs initiales de chaque groupe. De plus, sur 12 semaines, on ne décèle pas de différence significative entre les groupes sur la fréquence des épisodes de bouffée vasomotrice, sur l'intensité de la douleur abdominale ainsi que sur d'autres paramètres exploratoires pertinents tels que l'aspect des selles (évalué selon l'échelle de Bristol), la sensation d'impériosité et l'effet des traitements sur la qualité de vie des patients. L'interprétation de ces résultats est limitée par la présence de nombreux facteurs confondants, causés par le débalancement ou l'incertitude entourant les caractéristiques de départ des patients de chaque groupe, ainsi que par l'utilisation de traitements concomitants. Après la semaine 12, tous les patients pouvaient se joindre à une phase de prolongation ouverte de 36 semaines, mais pour y recevoir une dose de 500 mg de télotristat éthyl trois fois par jour, soit le double de la posologie recommandée. En conséquence, on ne dispose d'aucune donnée de suivi à long terme pour la dose de 250 mg de télotristat éthyl trois fois par jour.

En ce qui concerne l'innocuité, les pourcentages d'effets indésirables rapportés par les patients après 12 semaines de traitement étaient similaires entre les groupes télotristat éthyl 250 mg et placebo (82,2 % et 86,7 %, respectivement). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec le traitement actif sont les nausées, les douleurs abdominales, les céphalées, la fatigue et l'augmentation d'une enzyme hépatique, la gamma-glutamyl transférase. Les abandons pour cause d'effet indésirable sont au nombre de trois et de six, dans les groupes télotristat éthyl 250 mg et placebo, respectivement. Un décès a été rapporté dans le groupe télotristat éthyl 250 mg et trois dans le groupe placebo; ils ont été attribués à l'évolution de la maladie et non à l'effet des traitements. Les résultats montrent que le traitement à la dose de 250 mg de télotristat éthyl 3 fois par jour pendant 12 semaines est bien toléré, mais on ne dispose pas de données concernant son innocuité à long terme.

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu une lettre provenant d'un oncologue spécialisé dans le traitement des TNE. Les éléments qui suivent proviennent de cette lettre et reflètent également l'opinion des experts que l'INESSS a consultés.

Au sujet de l'apport éventuel du télotristat éthyl aux thérapies usuelles du syndrome carcinoïde, les experts insistent sur la rareté des patients qui pourraient en bénéficier. Le syndrome carcinoïde est une complication rare associée à un type de cancer qui est également très peu fréquent. Qui plus est, la majorité des patients atteints d'un syndrome carcinoïde obtiendront un soulagement de leurs symptômes avec un traitement par AS. Pour une minorité de patients avec une maladie plus avancée, un plus grand nombre de métastases, ou qui développent une tachyphylaxie, les doses usuelles d'AS ne suffisent plus, doivent être augmentées ou être données plus fréquemment (toutes les deux semaines plutôt que toutes les quatre semaines). Ultimement, même les doses plus élevées ne suffisent plus à contrôler les symptômes. De plus, certains patients ne tolèrent pas l'augmentation de la fréquence des doses et du nombre d'injections. L'injection intramusculaire d'AS dans la région supérieure externe du muscle fessier peut en effet provoquer des réactions aux points d'injection, notamment de l'induration, et il est conseillé d'alterner les injections mensuelles entre les côtés droit et gauche. Un intervalle de 2 semaines entre les injections serait donc insuffisant pour guérir ces nodules.

Il arrive souvent que l'état général du patient ne permette pas le recours aux thérapies locorégionales ciblant le foie. De plus, la pertinence d'employer, en dernier recours, un traitement antitumoral plus

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

agressif à des fins palliatives n'est pas appuyée par des données probantes. Peu d'options s'offrent donc au patient, hormis des soins de soutien ou l'emploi de traitements pharmacologiques d'appoint à l'efficacité limitée.

Lorsqu'ils sont mal contrôlés, les symptômes du syndrome carcinoïde, la diarrhée en particulier, ont des répercussions importantes sur la qualité de vie des patients, limitent leurs déplacements et créent de l'isolement. Il est donc essentiel d'avoir accès à des traitements efficaces afin de soulager ces patients. Selon les cliniciens, l'ajout du télotristat éthyl constituerait une option de traitement supplémentaire et permettrait de réduire les doses d'AS ou leur fréquence d'administration.

Perspective du patient

Pendant l'évaluation du télotristat éthyl, une lettre provenant d'une association de patients a été reçue par l'INESSS. La Carcinoid-NeuroEndocrine Tumour Society (CNETS) – Canada rapporte les résultats d'un sondage en ligne portant sur la qualité de vie des personnes atteintes du syndrome carcinoïde. Dix patients ou proches aidants ont répondu au sondage. La diarrhée a été identifiée comme le symptôme le plus nocif et le plus important à contrôler. L'impériosité et la gravité de la diarrhée peuvent entraver les déplacements des patients, limiter leur capacité à occuper un emploi et à participer à des activités sociales, et créer de l'isolement. Tous les patients étaient traités par un AS et avaient fait l'essai du télotristat éthyl pour des diarrhées graves. Tous ont rapporté un meilleur contrôle des symptômes de diarrhée et une amélioration de la qualité de vie. Un patient rapporte les effets positifs du télotristat éthyl sur l'aspect des selles et le sentiment d'impériosité. Le télotristat éthyl a été bien toléré par la majorité des patients, un seul ayant dû cesser le traitement en raison d'éruptions cutanées.

Besoin de santé

Le syndrome carcinoïde est une complication grave et invalidante survenant chez des patients vulnérables, atteints d'une forme de cancer rare. L'INESSS juge qu'un grand besoin de santé pourrait être comblé par la venue d'un nouveau traitement permettant de soulager les symptômes de ce syndrome, notamment la diarrhée. Cependant, les données disponibles ne permettent pas d'affirmer que le télotristat éthyl pourrait combler ce besoin. De plus, en raison du caractère exploratoire de certaines analyses, on ne peut tirer de conclusion quant à son effet sur d'autres éléments jugés importants par les patients souffrant de cette maladie, soit la qualité de vie, le sentiment d'impériosité, l'aspect des selles ou le recours à des traitements d'appoint.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de Xermelo^{MC} n'est pas démontrée pour le traitement de la diarrhée réfractaire associée au syndrome carcinoïde.

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

Motifs de la position unanime

- Les résultats d'un essai clinique montrent qu'un traitement au télotristat éthyl à une dose de 250 mg, trois fois par jour, en ajout à un traitement par AS, permet de réduire la

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

fréquence des diarrhées de 0,81 selle par jour, sur 12 semaines, comparativement à un placebo.

- Cette étude comporte plusieurs limites méthodologiques qui nuisent à l'interprétation des résultats. Cependant, la démonstration d'efficacité du télotristat éthyl est de faible ampleur et la signification clinique d'une réduction de moins d'une selle par jour est discutable.
- La période de suivi est de courte durée et ne permet pas de vérifier si l'efficacité de la dose de 250 mg de télotristat éthyl se maintient au-delà de 12 semaines et si ce traitement est bien toléré à long terme.
- Selon les cliniciens, l'ajout du télotristat éthyl constituerait une option de traitement supplémentaire et permettrait de réduire les doses d'AS ou leur fréquence d'administration.
- Le besoin de santé est important, mais les données disponibles sont insuffisantes pour déterminer si le télotristat éthyl pourrait être une option thérapeutique efficace dans le contrôle des symptômes du syndrome carcinoïde.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Hallet J, Law CH, Cukier M, et coll.** Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: a population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes. *Cancer* 2015;121(4):589-97.
- **Haute autorité de santé (HAS).** XERMELO 250 mg, comprimé pelliculé. Avis 23 janvier 2019. HAS - Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique. 2019. [En ligne. Page consultée le 14 février 2019] https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2019-01/xermelo_pic_ins_avis3_ct16851.pdf.
- **Hofland J, Herrera Martinez AD, Zandee WT, et coll.** Management of carcinoid syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Relat Cancer* 2019;26(3):R145-56.
- **Kulke MH, Horsch D, Caplin ME, et coll.** Telotristat ethyl, a tryptophan hydroxylase inhibitor for the treatment of carcinoid syndrome. *J Clin Oncol* 2017;35(1):14-23.
- **Kulke MH, O'Dorisio T, Phan A, et coll.** Telotristat etiprate, a novel serotonin synthesis inhibitor, in patients with carcinoid syndrome and diarrhea not adequately controlled by octreotide. *Endocr Relat Cancer* 2014;21(5):705-14.
- **Modlin IM, Oberg K, Chung DC, et coll.** Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol* 2008;9(1):61-72.
- **National Comprehensive Cancer Network.** Neuroendocrine and adrenal tumors. NCCN Guidelines Version 8.2018 2019;139 pages.
- **Oberg K, Knigge U, Kwekkeboom D, et coll.** Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012;23 Suppl 7:vii124-30.
- **Oberg KE.** Gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Ann Oncol* 2010;21 Suppl 7:vii72-80.
- **Pavel M, Gross DJ, Benavent M, et coll.** Telotristat ethyl in carcinoid syndrome: safety and efficacy in the TELECAST phase 3 trial. *Endocr Relat Cancer* 2018;25(3):309-22.
- **Pavel M, Horsch D, Caplin M, et coll.** Telotristat etiprate for carcinoid syndrome: a single-arm, multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(4):1511-9.
- **Santé Canada.** Sommaire des motifs de décision (SMD) portant sur XERMELO. SMD émis le 25 janvier 2019. Bureau du métabolisme, de l'oncologie et des sciences de la reproduction. 2019. [En ligne. Page consultée le 4 février 2019] <https://hpr-rps.hres.ca/reg-content/sommaire-motif-decision-detailTwo.php?lang=fr&linkID=SBD00414>
- **Singh S, Asa SL, Dey C, et coll.** Diagnosis and management of gastrointestinal neuroendocrine tumors: An evidence-based Canadian consensus. *Cancer Treat Rev* 2016;47:32-45.

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

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

Fabricant	Marque de commerce	Dénomination commune	Forme	Teneur/Dimensions	Recommandation	Précisions/listes/conditions
Abbvie	Skyrizi	risankizumab	Sol. Inj. S.C. (ser)	90 mg/mL (0,83 mL)	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
Abbvie	Venclexta	vénetoclax	Co.	10 mg	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
Abbvie	Venclexta	vénetoclax	Co.	50 mg	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
Abbvie	Venclexta	vénetoclax	Co.	100 mg	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
Abbvie	Venclexta	vénetoclax	Trousse	10 mg (14 Co.), 50 mg (7 Co.) et 100 mg (21 Co.)	Inscription - Avec conditions	Liste des médicaments - Établissements Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
Amgen	Kyprolis	carfilzomib	Pd. Perf. I.V.	Toutes teneurs	Modification d'une indication reconnue	Liste des médicaments - Établissements Médicament d'exception
Amgen	Vectibix	panitumumab	Sol. Perf. I.V.	Toutes teneurs	Modification d'une indication reconnue	Liste des médicaments - Établissements Médicament d'exception
Astellas	Xtandi	enzalutamide	Caps.	40 mg	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments Médicament d'exception
AZC et autre	Iressa et version générique	géfitinib	Co.	250 mg	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments Médicament d'exception
AZC	Lynparza	olaparib	Toutes formes	Toutes teneurs	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments Médicament d'exception
AZC	Tagrisso	osimertinib	Co.	Toutes teneurs	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments Médicament d'exception
B.M.S.	Opdivo	nivolumab	Sol. Perf. I.V	Toutes teneurs	Modification d'une indication reconnue	Liste des médicaments - Établissements Médicament d'exception
B.M.S.	Sprycel	dasatinib	Co.	Toutes teneurs	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments Médicament d'exception
B.M.S.	Yervoy	ipilimumab	Sol. Perf. I.V	5 mg/mL (10 mL et 40 mL)	Modification d'une indication reconnue	Liste des médicaments - Établissements Médicament d'exception

Fabricant	Marque de commerce	Dénomination commune	Forme	Teneur/Dimensions	Recommandation	Précisions/listes/conditions
Bo. Ing.	Giotrif	afatinib (dimaléate d')	Co.	Toutes teneurs	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments Médicament d'exception
Bayer	Stivarga	régorafénib (monohydrate de)	Co.	40 mg	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments Médicament d'exception
Bayer	Xofigo	radium-223 (chlorure de)	Sol. Inj. I.V.	1100 kBq/mL (6 mL)	Modification d'une indication reconnue	Liste des médicaments - Établissements Médicament d'exception
Celgene	Abraxane	paclitaxel en nanoparticules	Pd. Perf. I.V.	100 mg	Modification d'une indication reconnue	Liste des médicaments - Établissements Médicament d'exception
Celgene	Istodax	romidepsine	Pd. Perf. I.V.	10 mg	Modification d'une indication reconnue	Liste des médicaments - Établissements Médicament d'exception
Celgene	Pomalyst	pomalidomide	Caps.	Toutes teneurs	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments Médicament d'exception
Celgene	Revlimid	lénalidomide	Caps.	Toutes teneurs	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments Médicament d'exception
Celgene	Thalomid	thalidomide	Caps.	Toutes teneurs	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments Médicament d'exception
Eisai	Halaven	éribuline (mésylate d')	Sol. Inj. I.V.	0,5 mg/mL (2mL)	Modification d'une indication reconnue	Liste des médicaments - Établissements Médicament d'exception
Eisai	Lenvima	lenvatinib	Trousse (orale solide)	Toutes teneurs	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments Médicament d'exception
Gilead	Zydelig	Idélalisib	Co.	Toutes teneurs	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments Médicament d'exception
Hollister	Restore Interface Argent	pansement antimicrobien - argent	Pansement	100 cm ² à 200 cm ² (surface active)	Refus d'inscription	Listes des médicaments
Hollister	Restore Interface Argent	pansement antimicrobien - argent	Pansement	101 cm ² à 200 cm ² (surface active)	Refus d'inscription	Listes des médicaments
Ipsen	Xermelo	télotristat éthyl	Co.	250 mg	Refus d'inscription	Listes des médicaments Valeur thérapeutique
Janss. Inc	Caelyx	doxorubicine (chlorhydrate de) liposomes pégylés	Susp. Perf. I.V.	2 mg/mL	Modification d'une indication reconnue	Liste des médicaments - Établissements Médicament d'exception

Fabricant	Marque de commerce	Dénomination commune	Forme	Teneur/Dimensions	Recommandation	Précisions/listes/conditions
Janss. Inc et autres	Concerta et versions génériques	méthylphénidate (chlorhydrate de)	Co. L.A. (12h)	Toutes teneurs	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments Médicament d'exception
Janss. Inc	Darzalex	daratumumab	Sol. Perf. I.V	Toutes teneurs	Modification d'une indication reconnue	Liste des médicaments - Établissements Médicament d'exception
Janss. Inc	Imbruvica	ibrutinib	Caps.	140 mg	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments Médicament d'exception
Janss. Inc	Zytiga	abiratéron (acétate d')	Co.	Toutes teneurs	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments Médicament d'exception
Janss. Inc et autres	Velcade et versions génériques	bortézomib	Pd. Inj.	3,5 mg	Modification d'une indication reconnue	Liste des médicaments - Établissements Médicament d'exception
Lilly et autre	Alimta et version générique	Pemetrexed disodique	Pd. Perf. I.V.	500 mg	Retrait d'une indication reconnue	Liste des médicaments - Établissements
Lilly	Cyramza	ramucirumab	Sol. Perf. I.V.	Toutes teneurs	Modification d'une indication reconnue	Liste des médicaments - Établissements Médicament d'exception
Lilly	Erbix	cétuximab	Sol. Perf. I.V.	2 mg/mL (50 mL)	Modification d'une indication reconnue	Liste des médicaments - Établissements Médicament d'exception
Lilly	Olumiant	baricitinib	Co.	2 mg	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception
Merck	Keytruda	pembrolizumab	Pd. Perf. I.V.	50 mg	Inscription - Avec conditions	Ajout d'une indication reconnue Liste des médicaments - Établissements Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
Merck	Keytruda	pembrolizumab	Sol. Perf. I.V.	25mg/ml (4 ml)	Inscription - Avec conditions	Liste des médicaments - Établissements Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
Merck	Keytruda	pembrolizumab	Pd. Perf. I.V.	50 mg	Modification d'une indication reconnue	Liste des médicaments - Établissements Médicament d'exception
Merck et autres	Temodal et versions génériques	témazolomide	Caps.	Toutes teneurs	Modification d'une indication reconnue	Liste des médicaments Médicament d'exception
Novartis	Afinitor	évérolimus	Co.	Toutes teneurs	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments Médicament d'exception
Novartis	Gleevec	imatinib (mésylate d') – tumeur stromale gastro-intestinale	Co.	Toutes teneurs	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments Médicament d'exception

Fabricant	Marque de commerce	Dénomination commune	Forme	Teneur/Dimensions	Recommandation	Précisions/listes/conditions
Novartis et autres	Gleevec et versions génériques	imatinib (mésylate d')	Co.	Toutes teneurs	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments Médicament d'exception
Novartis	Jakavi	ruxolitinib (phosphate de)	Co.	Toutes teneurs	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments Médicament d'exception
Novartis	Mekinist	tramétinib	Co.	Toutes teneurs	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments Médicament d'exception
Novartis	Tafinlar	dabrafénib (mésylate de)	Caps.	Toutes teneurs	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments Médicament d'exception
Novartis	Tasigna	nilotinib	Caps.	Toutes teneurs	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments Médicament d'exception
Novartis	Tykerb	lapatinib	Co.	250 mg	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments Médicament d'exception
Novartis	Votrient	pazopanib (chlorhydrate de)	Co.	200 mg	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments Médicament d'exception
Novartis	Zykadia	céritinib	Caps.	150 mg	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments Médicament d'exception
Pfizer	Ibrance	palbociclib	Caps.	Toutes teneurs	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments Médicament d'exception
Pfizer	Inlyta	axitinib	Co.	Toutes teneurs	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments Médicament d'exception
Pfizer	Sutent	sunitinib (malate de)	Caps.	Toutes teneurs	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments Médicament d'exception
Pfizer	Xalkori	crizotinib	Caps.	Toutes teneurs	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments Médicament d'exception
Purdue	Biphentin	méthylphénidate (chlorhydrate de)	Caps. L. A.	Toutes teneurs	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments Médicament d'exception
Roche	Alecensaro	alectinib (chlorhydrate d')	Caps.	150 mg	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments Médicament d'exception
Roche	Avastin	bevacizumab	Sol. Perf. I.V	25 mg/mL	Modification d'une indication reconnue	Liste des médicaments - Établissements Médicament d'exception

Fabricant	Marque de commerce	Dénomination commune	Forme	Teneur/Dimensions	Recommandation	Précisions/listes/conditions
Roche	Cotellic	cobimétinib	Co.	20 mg	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments Médicament d'exception
Roche	Erivedge	vismodegib	Caps.	150 mg	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments Médicament d'exception
Roche	Gazyva	obinutuzumab	Sol. Perf. I.V	25 mg/mL(40 mL)	Modification d'une indication reconnue	Liste des médicaments - Établissements Médicament d'exception
Roche	Herceptin	trastuzumab	Pd. Perf. I.V	440 mg	Modification d'une indication reconnue	Liste des médicaments - Établissements Médicament d'exception
Roche	Kadcyla	trastuzumab emtansine	Pd. Perf. I.V	Toutes teneurs	Modification d'une indication reconnue	Liste des médicaments - Établissements Médicament d'exception
Roche	Perjeta et Herceptin	pertuzumab/trastuzumab	Trousse	30 mg/mL (14 mL) - 440 mg	Modification d'une indication reconnue	Liste des médicaments - Établissements Médicament d'exception
Roche	Rituxan	rituximab	Sol. Perf. I.V.	10 mg/ml (10 ml et 50 ml)	Modification d'une indication reconnue	Liste des médicaments - Établissements Médicament d'exception
Roche	Rituxan SC	rituximab	Sol. Inj. S.C.	120 mg/ml (11,7 ml)	Modification d'une indication reconnue	Liste des médicaments - Établissements Médicament d'exception
Roche et autres	Tarceva et versions génériques	erlotinib (chlorhydrate d')	Co.	Toutes teneurs	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments Médicament d'exception
Roche	Tecentriq	atézolizumab	Sol. Perf. I.V	60 mg/mL (20 mL)	Modification d'une indication reconnue	Liste des médicaments - Établissements Médicament d'exception
Roche	Zelboraf	vémurafénib	Co.	240 mg	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments Médicament d'exception
Sandoz	Erelzi (seringue)	étanercept	Sol. Inj. S.C.	50 mg/mL (0,5 mL)	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception
Sandoz	Erelzi (seringue)	étanercept	Sol. Inj. S.C.	50mg/mL (1 mL)	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception
Sandoz	Erelzi SensoReady Pen	étanercept	Sol. Inj. S.C.	50mg/mL (1 mL)	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception
Sandoz	Sandoz Levetiracetam	lévétiracetam	Co.	1000 mg	Inscription	Listes des médicaments
SanofiAven	Jevtana	cabazitaxel	Sol. Perf. I.V	40 mg/mL (1,5 mL)	Modification des indications reconnues	Liste des médicaments - Établissements Médicament d'exception

Fabricant	Marque de commerce	Dénomination commune	Forme	Teneur/Dimensions	Recommandation	Précisions/listes/conditions
Seattlegen	Adcetris	brentuximab védotine	Pd. Perf. I.V.	100 mg	Refus d'inscription	Nouvelle indication reconnue Listes des médicaments - Établissements Valeur thérapeutique
Seattlegen	Adcetris	brentuximab védotine	Pd. Perf. I.V.	100 mg	Modification d'une indication reconnue	Liste des médicaments - Établissements Médicament d'exception
Shire et autres	Adderall XR et versions génériques	amphétamine (sels mixtes d')	Caps. L.A.	Toutes teneurs	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments Médicament d'exception
Shire	Vyvanse	lisdexamfétamine (dimésylate de)	Caps.	Toutes teneurs	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments Médicament d'exception

