

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

AVIS TRANSMIS AU MINISTRE EN MARS 2024

Date de transmission au ministre de la Santé :
4 mars 2024
© Gouvernement du Québec, 2024

TABLE DES MATIÈRES

JUBBONTI ^{MC}	4
<i>OSTÉOPOROSE</i>	4
OPDUALAG ^{MC}	7
<i>MÉLANOME NON RÉSECABLE OU MÉTASTATIQUE</i>	7
RINVOQ ^{MC}	32
<i>MALADIE DE CROHN</i>	32
SKYRIZI ^{MC}	51
<i>MALADIE DE CROHN</i>	51
TAVNEOS ^{MC}	73
<i>GRANULOMATOSE AVEC POLYANGÉITE ET POLYANGÉITE MICROSCOPIQUE GRAVES</i>	73
TRODELVY ^{MC}	98
<i>CANCER DU SEIN NON RÉSECABLE OU MÉTASTATIQUE</i>	98
ULTOMIRIS ^{MC}	124
<i>SYNDROME HÉMOLYTIQUE ET URÉMIQUE ATYPIQUE</i>	124
XPOVIO ^{MC}	148
<i>MYÉLOME MULTIPLE</i>	148
ADALIMUMAB, INFlixIMAB ET VEDOLIZUMAB	161
<i>MALADIE DE CROHN</i>	161
USTEKINUMAB.....	170

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

Annexe I : Tableau des recommandations de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux transmises au ministre le 4 mars 2024

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

Président

M. Roger Paquet, consultant

Membres

D^r Howard Bergman, professeur de médecine de famille et de médecine, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université McGill

M. Jean-Denis Constantin, spécialiste infonuagique SaaS, Oracle Canada ULC

M^{me} Cynthia De Champlain, professeure agrégée et directrice adjointe au module sciences de la gestion, Université du Québec en Abitibi-Témiscamingue (UQAT)

D^{re} Michèle de Guise, présidente-directrice générale, Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)

M. Nicolas Fernandez, professeur agrégé, Faculté de médecine, Université de Montréal. Membre patient / usager

M. Régis Hakin, coordonnateur, bureau exécutif du réseau universitaire intégré de santé et de services sociaux (RUISSS) de l'Université de Montréal

M^{me} Lucille Juneau, infirmière, gestionnaire, consultante dans le réseau de la santé et des services sociaux et dans les réseaux universitaires intégrés de santé et de services sociaux

M^{me} Patricia Lefebvre, pharmacienne, gestionnaire retraitée du réseau de la santé et des services sociaux

D^{re} Maryse Turcotte, médecin de famille, gestionnaire retraitée du réseau de la santé et des services sociaux

M^{me} Helen-Maria Vasiliadis, professeure titulaire, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke

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

Présidente

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

Vice-président

M. Luc Poirier, pharmacien d'établissement de santé

Membres

D^e Danuta Balicki, hémato-oncologue

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^{me} Justine Côté, pharmacienne, Hôpital de Montréal pour enfants – Centre universitaire de santé McGill

D^e Nathalie Daaboul, hémato-oncologue, Hôpital Charles Lemoyne, CISSS de la Montérégie Centre. Professeur adjoint de clinique, Université de Sherbrooke

M^{me} France Dumont, directrice générale et secrétaire de l'ordre des technologues en imagerie médicale, en radio-oncologie et en électrophysiologie médicale du Québec

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

D^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

D^e Emily Gibson McDonald, interniste, professeure adjointe au Département de médecine, Centre universitaire de santé McGill – Université McGill

M^{me} Geneviève Giroux, pharmacienne en établissement de santé et pharmacienne communautaire

M^{me} Béatrice Godard, professeure titulaire, Département de médecine sociale et préventive, École de santé publique, Université de Montréal

D^r Alex Halme, interniste et gériatre, CISSS Gaspésie, Hôpital de Sainte-Anne-des-Monts

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

M^{me} Maude Laberge, professeure agrégée, Faculté de médecine, Université Laval

M^e Thérèse Leroux, professeure honoraire et associée, Faculté de droit, Université de Montréal

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

M^{me} Miruna Minea-Burga, économiste

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

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

D^{re} Geneviève Soucy, microbiologiste médicale et infectiologue, médecin conseil CNESST

Membre citoyen

M^{me} Mélanie Gagnon

Spécialités des autres cliniciens consultés : dermatologie, gastroentérologie, hématologie, médecine interne, néphrologie, oncologie médicale, pharmacie et rhumatologie.

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

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

JUBBONTI^{MC}

Ostéoporose

Avis transmis au ministre en mars 2024

Marque de commerce : Jubbonti

Dénomination commune : Denosumab

Fabricant : Sandoz

Forme : Solution injectable sous-cutanée (seringue)

Teneur : 60 mg/ml (1 ml)

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Jubbonti^{MC} sur les listes des médicaments, pour le traitement de l'ostéoporose postménopausique chez les femmes et pour le traitement de l'ostéoporose chez les hommes présentant un risque élevé de fractures, si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

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

Indications reconnues

Il s'agit des mêmes libellés que ceux qui figurent sur les listes en ce qui concerne le denosumab pour les indications visées.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT ET VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Jubbonti^{MC} est un médicament biosimilaire du denosumab, dont le produit de référence est Prolia^{MC}. Le denosumab est un anticorps monoclonal IgG2 humain ayant une affinité et une spécificité élevée pour RANKL (*receptor activator of nuclear κ B ligand*), médiateur essentiel à la formation, à la fonction et à la survie des ostéoclastes impliqués dans la résorption osseuse. Puisque l'interaction entre le ligand et son récepteur est bloquée par la présence du denosumab, il s'ensuit une réduction de la résorption de l'os spongieux et de l'os compact, ce qui permet l'accroissement de la masse osseuse. Jubbonti^{MC} est notamment approuvé par Santé Canada pour le traitement de l'ostéoporose postménopausique chez les femmes de même que pour le traitement de l'ostéoporose chez les hommes présentant un risque élevé de fractures, dans les 2 cas lorsqu'il n'est pas possible de recevoir un biphosphonate oral en raison d'une intolérance ou d'une contre-indication. L'avis de conformité de Santé Canada vient confirmer que

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

Jubbonti^{MC} et Prolia^{MC} sont similaires sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les 2 produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité.

Tableau récapitulatif des formulations du denosumab pour le traitement de l'ostéoporose

	Produit de référence	Médicament biosimilaire
Marque de commerce	Prolia ^{MC}	Jubbonti ^{MC}
Fabricant	Amgen	Sandoz
Statut d'inscription	Inscrit	En évaluation
Forme pharmaceutique et teneur	Seringue	Seringue
60 mg/ml (1 ml)	✓	✓
Particularités (excipients)	Avec acétate	Avec acide acétique et acide chlorhydrique
Présence de latex	Non	Non
Indications de paiement évaluées	Ostéoporose postménopausique, ostéoporose chez homme avec risque élevé fracture	Ostéoporose postménopausique, ostéoporose chez homme avec risque élevé fracture
Stabilité ^a	Jusqu'à date de péremption (entreposage entre 2 et 8 °C) Après son retrait du réfrigérateur, doit être utilisé dans les 30 jours et conservé à une température inférieure à 25 °C	Jusqu'à date de péremption (entreposage entre 2 et 8 °C) Après son retrait du réfrigérateur, doit être utilisé dans les 30 jours et conservé à une température inférieure à 25 °C

a Données de stabilité tirées des monographies de produit (informations non exhaustives, se référer à la monographie pour les données de stabilité détaillées).

Sur la base de ces éléments, la valeur thérapeutique de Jubbonti^{MC} est reconnue.

JUSTESSE DU PRIX, RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ, CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX, ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES

Coûts d'acquisition de Jubbonti^{MC} et de son principal comparateur (INESSS)

Marque de commerce forme, fabricant	Présentation/Teneur/Format	Prix unitaire (\$) ^a	Différence de prix entre Jubbonti^{MC} et son comparateur (%)
Jubbonti ^{MC} Sol. Inj. S.C. (ser), Sandoz	Seringue de 60 mg/ml (1 ml)	■ \$	s. o.
COMPARATEUR (denosumab)			
Prolia ^{MC} Sol. Inj. S.C. (ser), Amgen	Seringue de 60 mg/ml (1 ml)	330,00 \$	■ %

Ser : Seringue; Sol. Inj. S.C. : Solution injectable par voie sous-cutanée; s. o : Sans objet.

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

Au regard du remboursement public du denosumab, le nombre d'unités remboursées par la RAMQ au cours des 3 dernières années (octobre 2020 à septembre 2023), représentant la taille de son marché pour l'ensemble de ses indications, est présenté dans le tableau suivant.

Notons qu'aucune [situation d'exclusion](#) de transition aux médicaments biosimilaires établie par le MSSS n'a été relevée par l'INESSS.

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

Bref portrait du remboursement public des seringues de denosumab au cours des 3 dernières années (INESSS)

Marque de commerce forme, fabricant	Octobre 2020 à septembre 2021	Octobre 2021 à septembre 2022	Octobre 2022 à septembre 2023
SERINGUE DE 60 MG/ML (1 ML)			
Prolia ^{MC} Sol. Inj. S.C. (ser), Amgen 60 mg/ml (1 ml)	101 069	105 742	110 220

Ser : Seringue; Sol. Inj. S.C. : Solution injectable par voie sous-cutanée.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

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

- L'avis de conformité émis par Santé Canada confirme que Jubbonti^{MC} et Prolia^{MC} sont similaires sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les 2 produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité.
- Le remboursement de Jubbonti^{MC} devrait permettre au régime général d'assurance médicaments de dégager des économies ou, à tout le moins, se faire à coût nul, et ce, en considérant les rabais ou ristournes confidentiels des ententes d'inscription en vigueur.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)**. Prolia^{MC} – Ostéoporose postménopausique. Québec, Qc INESSS; 2011: disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/thematiques/medicaments/medicaments-evaluation-aux-fins-dinscription/extrait-davis-au-ministre/prolia-894.html>
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)**. Prolia^{MC} – Ostéoporose masculine. Québec, Qc INESSS; 2018: disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Aout_2018/Prolia_2018_07.pdf
- **Sandoz Canada Inc.** Jubbonti^{MC}. Monographie de produit. 2024/02/08.

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

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

OPDUALAG^{MC}

Mélanome non résecable ou métastatique

Avis transmis au ministre en mars 2024

Marque de commerce : Opdualag

Dénomination commune : Nivolumab/relatlimab

Fabricant : B.M.S.

Forme : Solution pour perfusion intraveineuse

Teneur : 12 mg/ml – 4 mg/ml (20 ml)

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Opdualag^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement de 1^{re} intention du mélanome au stade localement avancé non résecable ou métastatique, si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

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

Indication reconnue

- ◆ pour le traitement de première intention d'un mélanome au stade localement avancé non résecable ou métastatique, chez les personnes 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 progression de la maladie selon les critères iRECIST confirmée par imagerie ou basée sur l'examen physique.

Il est à noter que le nivolumab/relatlimab n'est pas autorisé à la suite de l'échec d'un anticorps ciblant le PD-1 ou le PD-L1, si celui-ci a été administré pour le traitement du mélanome.

Évaluation

L'INESSS appuie ses recommandations sur les propositions du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès ([CDP – Remboursement et accès](#)). Ce comité est formé principalement de médecins, de pharmaciens, d'un épidémiologiste biostatisticien, d'un infirmier praticien,

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

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

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le nivolumab est un anticorps monoclonal recombinant humain ciblant le récepteur de mort cellulaire programmée 1 (*Programmed death 1*, PD-1). Il est conçu pour bloquer l'interaction du récepteur PD-1 et de ses ligands (*Programmed death-ligand 1 et 2*, PD-L1 et 2) produits par les cellules tumorales. La liaison des ligands au récepteur PD-1 situé à la surface des lymphocytes T limite l'activité et la surveillance immunologique de ces derniers dans les tissus périphériques ainsi que la production de cytokines. En inhibant cette liaison, le nivolumab permet l'activation des lymphocytes T cytotoxiques spécifiques à la tumeur dans le microenvironnement tumoral et réactive la réponse immunitaire antitumorale. Le nivolumab est indiqué pour le traitement de nombreux cancers; il peut notamment être utilisé pour le traitement du mélanome localement avancé non résecable ou métastatique, en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab.

Le relatlimab est un anticorps monoclonal recombinant humain qui, en se liant au récepteur du gène humain d'activation lymphocytaire 3 (*lymphocyte-activation gene 3*, LAG-3) présent à la surface des lymphocytes T, bloque son interaction avec les ligands et réduit l'inhibition de la réponse immunitaire médiée par la voie LAG-3. L'inhibition de cette voie favorise l'activation et la prolifération des lymphocytes T, de même que la libération de cytokines.

Opdualag^{MC} est une association à dose fixe combinant le nivolumab et le relatlimab dans une fiole unidose, qui s'administre par perfusion intraveineuse (I.V.). Elle est indiquée « pour le traitement des patients adultes et pédiatriques âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique qui n'ont reçu aucun traitement à action générale antérieur pour un mélanome non résecable ou métastatique ». Notons que le relatlimab est uniquement offert sous la forme d'une association à dose fixe avec le nivolumab.

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la 1^{re} évaluation d'Opdualag^{MC} par l'INESSS.

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

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le mélanome est l'une des formes les plus agressives de cancer de la peau. Selon le Registre québécois du cancer, 3 016 nouveaux cas de mélanome ont été diagnostiqués au Québec en 2023 ([Registre québécois du cancer 2023](#)). L'âge médian au diagnostic est de 66 ans. La majorité des cas est diagnostiquée à un stade précoce (78 %) et efficacement traitée par chirurgie. Chez respectivement 9 et 5 % des patients, le mélanome est détecté à un stade régional ou métastatique. L'espérance de vie est alors plus faible. Selon les données recueillies entre 2013 et 2019 dans le cadre du programme américain *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER), le taux de survie relative à 5 ans est de 99,6 % lorsque la maladie est localisée, de 73,9 % lorsque la propagation de la maladie est régionale et de 35,1 % lorsqu'elle est métastatique (SEER 2022).

Le traitement du mélanome au stade avancé non résecable ou métastatique repose principalement sur les thérapies systémiques. Le choix du traitement est guidé par de multiples facteurs cliniques, notamment la présence de la mutation V600 du gène *BRAF*, observée chez 40 à 60 % des patients, et les comorbidités (Menzer 2019). Chez les patients qui ne présentent pas cette mutation, l'association nivolumab/ipilimumab (Opdivo^{MC}/Yervoy^{MC}), double immunothérapie ciblant le PD-1 et l'antigène 4 associé aux lymphocytes T cytotoxiques (CTLA-4), constitue le standard de traitement, pour les patients qui y sont admissibles. Une monothérapie par le pembrolizumab (Keytruda^{MC}) ou le nivolumab peut également être administrée. En présence de la mutation V600 du gène *BRAF*, il est possible de cibler la voie *BRAF/MEK* en utilisant les associations dabrafénib/tramétinib (Tafinlar^{MC}/Mekinist^{MC}), encorafénib/binimétinib (Braftovi^{MC}/Mektovi^{MC}) et vémurafénib/cobimétinib (Zelboraf^{MC}/Cotellic^{MC}), ou encore de recourir à l'immunothérapie par l'association nivolumab/ipilimumab, ou le pembrolizumab en monothérapie. De façon générale, le délai d'atteinte d'une réponse tumorale est plus court dans le cas des thérapies ciblées que dans celui de l'immunothérapie. Toutefois, l'immunothérapie est associée à de plus longues durées de réponses et à des bénéfices de survie plus importants. De ce fait, plusieurs lignes directrices recommandent maintenant de privilégier l'immunothérapie, particulièrement la double immunothérapie, par rapport aux thérapies ciblées en présence d'une mutation V600 du gène *BRAF* (Atkins 2023, Seth 2023, NCCN 2023). Finalement, dans ce contexte, les autres monothérapies, comme le dabrafénib, le vémurafénib, le tramétinib ou l'ipilimumab, ne sont que très rarement utilisées. À la progression de la maladie, les cliniciens optent pour un traitement de la classe thérapeutique qui n'a pas été administrée en 1^{re} intention. La chimiothérapie est rarement administrée pour le traitement du mélanome (NCCN 2023, Seth 2023).

Besoin de santé

Au cours des dernières années, d'importants progrès dans le traitement du mélanome ont été réalisés, notamment avec l'arrivée des immunothérapies et des thérapies ciblées. Néanmoins, les options les plus efficaces sont également associées à une toxicité élevée. Ainsi, il existe toujours un besoin de santé pour des traitements bien tolérés, pouvant prolonger la survie et retarder la progression de la maladie, et qui permettraient de préserver ou d'améliorer la qualité de vie des patients.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude RELATIVITY-047 (Tawbi 2022), complétée par des mises à jour (Long 2023, Tawbi 2023) et des données de qualité de vie (Schadendorf 2023), est retenue dans les

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

présents travaux. Des comparaisons indirectes soumises par le fabricant (non publiées) ou répertoriées par l'INESSS (Boutros 2023, Li 2023, Zhao 2022) ont également été consultées.

Étude RELATIVITY-047

Il s'agit d'un essai de phase II/III, multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association à dose fixe nivolumab/relatlimab à celles du nivolumab seul. Il a été réalisé sur 714 patients présentant un diagnostic de mélanome de stade III non résecable ou IV selon les critères de l'*American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8^e édition (Amin 2018)*, exprimant ou non la mutation V600 du gène *BRAF* et n'ayant reçu aucun traitement systémique pour le mélanome à ce stade de la maladie. Pour être admis, les patients devaient être âgés d'au moins 12 ans, présenter un statut de performance selon l'ECOG de 0 ou 1, avoir une maladie mesurable selon les critères *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) version 1.1 (Eisenhauer 2009)* et ne pas présenter de métastases cérébrales non traitées ou leptoméningées. Ces patients pouvaient avoir reçu un traitement antérieur au stade néoadjuvant ou adjuvant, par une immunothérapie ou des thérapies ciblées, si celui-ci avait été reçu au moins 6 mois avant l'inclusion dans l'étude. Les patients atteints de mélanome uvéal étaient exclus. La répartition aléatoire a été réalisée avec stratification selon le niveau d'expression du LAG-3 ($\geq 1\%$, $< 1\%$), le niveau d'expression du PD-L1 ($\geq 1\%$, $< 1\%$), la présence ou non d'une mutation V600 du gène *BRAF* ainsi que le stade métastatique (M0, M1 avec un niveau de lactate déshydrogénase [LDH] normal, M1 avec un niveau de LDH élevé). Les patients ont été répartis en 2 groupes pour recevoir, par perfusion I.V. pendant 60 minutes, l'association nivolumab/relatlimab à la dose fixe de 160 mg/480 mg, ou le nivolumab à la dose de 480 mg. Les 2 traitements étaient administrés toutes les 4 semaines, et poursuivis jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. En présence d'effets indésirables significatifs liés aux traitements, leur administration pouvait être interrompue, mais les doses ne pouvaient pas être réduites. La permutation des groupes n'était pas permise.

Le paramètre d'évaluation principal est la survie sans progression (SSP), évaluée par un comité indépendant selon les critères d'évaluation RECIST version 1.1 (Eisenhauer 2009). Les paramètres d'évaluation secondaires clés sont la survie globale (SG) et le taux de réponse tumorale objective (TRO). Le plan statistique prévoyait une analyse intermédiaire de la SSP pour tester la futilité. Puis, afin de contrôler l'inflation du risque alpha, la SSP, la SG et le TRO ont été testés par approche hiérarchisée. Les principaux résultats, obtenus sur la population en intention de traiter, sont présentés dans le tableau suivant.

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

Principaux résultats d'efficacité de l'étude RELATIVITY-047 (Tawbi 2022, Long 2023, Tawbi 2023)

Paramètre d'évaluation	Nivolumab-relatlimab (n = 355)	Nivolumab (n = 359)	RRI, différence (IC95 %); valeur p
SUIVI MÉDIAN DE 13,2 MOIS – ANALYSE FINALE DE LA SURVIE SANS PROGRESSION			
Survie sans progression médiane ^a	10,1 mois	4,6 mois	0,75 ^b (0,62 à 0,92) p = 0,006 ^c
SUIVI MÉDIAN DE 19,3 MOIS – ANALYSE FINALE DE LA SURVIE GLOBALE			
Survie sans progression médiane ^a	10,2 mois	4,6 mois	0,78 ^b (0,64 à 0,94)
Survie globale médiane	NA	34,1 mois	0,80 ^b (0,64 à 1,01) p = 0,059 ^d
Réponse tumorale objective ^{a,e}	43,1 %	32,6 %	10,3 % ^{f,g} (3,4 à 17,3 %)
SUIVI MÉDIAN DE 25,3 MOIS – ANALYSE SUPPLÉMENTAIRE			
Survie sans progression médiane ^a	10,2 mois	4,6 mois	0,81 ^b (0,67 à 0,97)
Survie globale médiane	NA	33,2 mois	0,82 ^b (0,67 à 1,02)
Réponse tumorale objective ^{a,e}	43,7 %	33,7 %	■ % (■ à ■ %)

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

a Évaluation par un comité indépendant.

b Rapport des risques instantanés.

c Le résultat obtenu est statistiquement significatif, selon le seuil prédéfini de signification de 0,049.

d Le résultat obtenu est non statistiquement significatif, selon le seuil prédéfini de signification de 0,043.

e Pourcentage de patients ayant une réponse complète ou partielle déterminée selon les critères d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) (Eisenhauer 2009).

f Différence.

g La valeur p n'est pas évaluée, car la stratégie d'analyse statistique hiérarchique a échoué. L'analyse de la réponse tumorale objective est descriptive.

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

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique.
- Les risques de biais de sélection, de détection et d'attrition sont considérés comme faibles.
- La répartition aléatoire a été stratifiée selon des éléments cliniquement pertinents et les caractéristiques des patients sont généralement bien réparties entre les groupes. Les légers déséquilibres observés entre les groupes quant à la proportion de patients ayant une maladie au stade métastatique M1a ou M1b (45,6 % contre 54,3 %) et M1c (42,5 % contre 35,4 %), de même que celle présentant uniquement 1 site avec lésion (35,8 % contre 44,0 %), sont peu susceptibles d'influencer les résultats, selon les cliniciens consultés.
- Le paramètre d'évaluation principal, la SSP, est considéré comme adéquat dans le contexte du mélanome. Les paramètres secondaires clés (SG, TRO) sont également pertinents.
- Le plan statistique est adéquat pour apprécier le paramètre principal de l'étude, mais la puissance prévue pour l'analyse de la SG (69 %), paramètre secondaire clé d'intérêt, est faible.
- La durée de suivi est suffisante pour apprécier le paramètre principal, mais courte pour l'évaluation de la SG.

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

- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci sont d'un âge médian de 63 ans, 58,3 % sont des hommes, 91,7 % ont une maladie au stade métastatique (IV) à l'inclusion dans l'étude, 38,5 % présentent une mutation V600 du gène *BRAF*, 66,9 % ont un ECOG

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

de 0 et 33,1 %, un ECOG de 1. Il est à noter que bien que l'étude permettait l'inclusion de patients dès l'âge de 12 ans, aucun patient de moins de 20 ans n'a été recruté.

- La population étudiée est considérée comme globalement représentative de celle traitée au Québec à ce stade de la maladie. Les cliniciens consultés mentionnent toutefois qu'en pratique, avec l'évolution récente des thérapies adjuvantes, la proportion de patients qui auraient reçu un traitement adjuvant par immunothérapie aurait été supérieure à celle incluse dans l'étude. L'influence que pourrait avoir l'exposition antérieure à des thérapies adjuvantes sur l'efficacité de l'association à dose fixe nivolumab/relatlimab est inconnue. Par ailleurs, par rapport à ce qui est observé dans l'étude, une plus grande proportion des patients rencontrés en pratique présente des métastases cérébrales. Une étude évaluant l'efficacité et l'innocuité de l'association à dose fixe nivolumab/relatlimab chez ces patients est en cours ([NCT05704647](#)).
- Le nivolumab en monothérapie constitue un comparateur adéquat. Bien qu'il soit inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements* seulement en l'absence d'une mutation V600 du gène *BRAF* ([INESSS 2016](#)), son efficacité est également démontrée et reconnue en présence de cette mutation. L'association nivolumab/ipilimumab aurait également été un comparateur pertinent.

Les résultats de l'analyse finale sur la SSP, réalisée après un suivi médian de 13,2 mois, démontrent que le nivolumab/relatlimab prolonge la SSP de 5,5 mois comparativement au nivolumab, ce qui correspond à une diminution du risque de décès ou de progression de 25 %. Ce résultat est statistiquement significatif. Le bénéfice sur la SSP en faveur du nivolumab/relatlimab est globalement uniforme dans la plupart des sous-groupes prédéfinis, à l'exception du sous-groupe de patients dont le niveau d'expression du PD -L1 est ≥ 1 %, chez qui le bénéfice observé est plus modeste (rapport des risques instantanés [RRI] de 0,95 et intervalle de confiance à 95 % [IC95 %] de 0,68 à 1,33). Toutefois, en raison de la nature exploratoire de cette analyse, aucune conclusion formelle ne peut en être tirée.

Au moment de l'analyse finale sur la SG, réalisée après un suivi médian de 19,3 mois, les résultats indiquent une diminution de 20 % du risque de décès en faveur de l'association à dose fixe nivolumab/relatlimab. Les résultats de SG ne sont cependant pas statistiquement significatifs, selon le seuil prédéfini. Quant au TRO, il semble plus important dans le groupe nivolumab/relatlimab, mais puisque la séquence hiérarchisée a précédemment échoué, l'analyse statistique de ce paramètre est descriptive.

Les résultats d'une analyse supplémentaire, réalisée après un suivi médian de 25,3 mois, appuient le maintien des bénéfices précédemment observés sur la SSP et le TRO. Par ailleurs, la SG estimée à 24 mois est de 61,8 % avec le nivolumab/relatlimab contre 58,3 % avec le nivolumab.

En ce qui a trait à l'innocuité, les principaux effets indésirables de tous grades les plus fréquents dans le groupe nivolumab/relatlimab comparativement au groupe nivolumab sont notamment la fatigue (30,7 % contre 20,9 %), la diarrhée (27,9 % contre 19,5 %), le prurit (27,6 % contre 18,1 %), l'arthralgie (26,2 % contre 17,5 %) et la nausée (■ % contre ■ %). Des toxicités de grades 3 ou 4 de toutes causes sont survenues chez 44,8 % des patients du groupe nivolumab/relatlimab, par rapport à 36,8 % des patients du groupe nivolumab; les plus fréquents étaient la progression d'une néoplasie maligne (■ % contre ■ %), l'anémie (2,8 % contre 3,1 %), la diarrhée (2,3 % contre 1,4 %) et la fatigue (1,7 % contre 0,6 %). De plus, des effets indésirables de grades 3 ou 4 considérés comme liés au traitement sont survenus chez respectivement 22,0 et 12,0 % des patients. La myocardite, effet indésirable de nature immunitaire

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

d'intérêt, a été rapportée à une fréquence somme toute faible (1,7 % contre 0,6 %). Par ailleurs, davantage de patients ont cessé le traitement en raison d'effets indésirables de toutes causes dans le groupe nivolumab/relatlimab (23,1 %) que dans le groupe nivolumab (15,9 %). Le profil d'innocuité de l'association nivolumab/relatlimab est donc globalement défavorable comparativement au nivolumab seul, ce qui est attendu avec la combinaison de 2 immunothérapies.

Une analyse exploratoire de la qualité de vie a été effectuée dans le cadre de l'étude RELATIVITY-047 (Schadendorf). Celle-ci a été évaluée à l'aide de 2 questionnaires validés, soit le *Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma* (FACT-M) et l'*EuroQol Group-5 Dimension-3 Level* (EQ-5D-3L). Plus de 80 % des patients évaluables ont répondu aux questionnaires dans les 2 groupes pendant le traitement, mais cette même proportion a chuté lors des suivis après l'arrêt du traitement. Les résultats obtenus après un suivi de 19,3 mois suggèrent une stabilisation de la qualité de vie des patients, et ce, dans les 2 groupes. Par conséquent, le nivolumab/relatlimab ne semble pas avoir d'effet préjudiciable sur la qualité de vie des patients, comparativement au nivolumab. La portée de ces résultats est toutefois limitée en raison de la nature exploratoire des analyses.

Efficacité et innocuité de l'association à dose fixe nivolumab/relatlimab chez les adolescents

L'indication reconnue par Santé Canada pour l'association à dose fixe nivolumab/relatlimab autorise son utilisation à partir de l'âge de 12 ans. Cependant, aucune donnée ne soutient l'efficacité et l'innocuité de cette association chez les patients âgés de 12 à 18 ans. En l'absence de telles données, le fabricant a présenté certains arguments appuyant l'extrapolation à la population adolescente des données d'efficacité et d'innocuité de la population adulte, en se basant notamment sur la biologie similaire de la maladie et sur des données pharmacocinétiques permettant de prédire qu'à la dose fixée, l'efficacité et l'innocuité attendues dans la population adolescente seraient similaires à celles observées chez la population adulte. De plus, l'innocuité d'autres immunothérapies, y compris le nivolumab, a déjà été documentée dans la population pédiatrique (Davis 2020).

Comparaisons indirectes

Afin d'estimer l'efficacité et l'innocuité de l'association à dose fixe nivolumab/relatlimab par rapport aux différentes options de traitement pouvant être offertes à ce stade de la maladie, le fabricant a soumis une comparaison indirecte ajustée par appariement qui compare le nivolumab/relatlimab à la double immunothérapie nivolumab/ipilimumab, de même qu'une méta-analyse en réseau (MAenR) qui compare le nivolumab/relatlimab aux diverses immunothérapies et thérapies ciblées. Par ailleurs, d'autres comparaisons indirectes portant sur le nivolumab/relatlimab ont également été répertoriées dans la littérature par l'INESSS (Boutros, Li, Zhao).

Les comparateurs jugés les plus appropriés par l'INESSS pour évaluer l'efficacité et l'innocuité du nivolumab/relatlimab sont la double immunothérapie nivolumab/ipilimumab et les simples immunothérapies (nivolumab ou pembrolizumab), qui sont les thérapies de 1^{re} intention le plus souvent utilisées au Québec pour le traitement du mélanome au stade localement avancé non résecable ou métastatique. Puisque l'étude RELATIVITY-047 renseigne sur l'effet du nivolumab/relatlimab par rapport au nivolumab, les comparaisons par rapport à l'association nivolumab/ipilimumab et au pembrolizumab en monothérapie sont celles jugées d'intérêt dans les présents travaux.

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

Comparaison indirecte ajustée par appariement soumise par le fabricant

Cette comparaison a pour objectif de comparer de façon indirecte l'efficacité et l'innocuité du nivolumab/relatlimab à celles du nivolumab/ipilimumab.

L'appréciation par l'INESSS de cette comparaison indirecte est la suivante :

- Les données cliniques concernant le nivolumab/relatlimab ont été obtenues dans le cadre de l'étude RELATIVITY-047. L'extraction des données de cet essai provient de l'analyse la plus récente, soit celle réalisée après un suivi médian de 25,3 mois (Tawbi 2023).
- Les données cliniques sur le comparateur ont quant à elles été obtenues à partir de l'étude CheckMate 067 (Wolchok 2021), étude de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, qui compare notamment l'efficacité et l'innocuité de l'association nivolumab/ipilimumab à celles de l'ipilimumab. L'extraction des données provient de l'analyse réalisée après un suivi minimal de 77 mois. Toutefois, afin d'avoir des durées de suivi similaires dans les 2 études comparées, les patients n'ayant pas eu d'événement ont été censurés en date du 1^{er} août 2016, pour obtenir un suivi médian d'environ 28 mois. De la même façon, les effets indésirables étaient considérés seulement s'ils avaient eu lieu dans ces 28 mois de suivi.
- Les patients de l'étude CheckMate 067 ont été appariés à ceux de l'étude RELATIVITY-047 à l'aide d'un score de propension.
- Les variables utilisées dans le processus d'appariement afin d'équilibrer les caractéristiques démographiques et cliniques initiales des patients étaient l'ECOG, le délai entre le diagnostic du mélanome au stade métastatique et la répartition aléatoire, la présence de thérapies adjuvantes antérieures, le stade métastatique selon l'AJCC, y compris le niveau de LDH (M1 avec LDH normal ou M0/M1 avec LDH élevé), le stade à l'inclusion (III ou IV), le sous-type de mélanome, le statut de mutation du gène *BRAF*, la valeur LDH au départ (catégorie 1 ou 2), de même que le niveau d'expression du PD-L1. Ils ont été jugés pertinents, car ils pourraient constituer des modificateurs d'effet ou des facteurs confondants. Il aurait néanmoins été intéressant d'avoir l'information sur la présence ou non de métastases hépatiques et d'en faire l'ajustement entre les groupes, puisqu'il s'agit d'un facteur influençant le pronostic.
- La majorité des patients ont pu être appariés selon les variables considérées. Après l'appariement, les caractéristiques des patients sont globalement bien réparties entre les groupes.
- Les paramètres d'évaluation sont la SSP évaluée par l'investigateur, la SG, la survenue d'effets indésirables de grade ≥ 3 de toutes causes et de ceux liés au traitement, et l'abandon de traitement en raison d'effets indésirables. Notons que la fréquence différentielle des évaluations entre les études dans la 1^{re} année de suivi (toutes les 6 semaines dans l'étude CheckMate 067 et toutes les 8 semaines dans l'étude RELATIVITY-047) pourrait influencer les résultats concernant la SSP.
- Il n'y a pas eu d'évaluation de la qualité de vie.

Les résultats suggèrent que l'efficacité à court terme du nivolumab/relatlimab ne se distingue pas de celle du nivolumab/ipilimumab en ce qui concerne la SSP et la SG, puisque les intervalles de confiance des estimés ponctuels incluent la valeur 1. Cependant, l'INESSS considère qu'il est actuellement prématuré d'adhérer à la conclusion d'une efficacité similaire à long terme des 2 associations. En effet, l'efficacité de l'association nivolumab/ipilimumab est appuyée par de nombreuses mises à jour de l'étude CheckMate 067 (la plus récente rapportant un suivi médian de 7,5 ans), de même que par l'expérience des cliniciens, ce qui diffère des résultats appuyant l'efficacité du nivolumab/relatlimab, lesquels sont issus d'un suivi médian allant jusqu'à 25,3 mois, avec des résultats de SG toujours immatures. Quant à la toxicité, les

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

résultats suggèrent que le nivolumab/relatlimab présente un profil d'innocuité favorable par rapport à l'association nivolumab/ipilimumab, et ce, pour tous les paramètres évalués.

Méta-analyse en réseau soumise par le fabricant

L'objectif de cette MAenR est de comparer l'efficacité de l'association nivolumab/relatlimab à celles de plusieurs options de traitement par le biais de 2 réseaux, l'un servant aux comparaisons avec les immunothérapies, dont le nivolumab/ipilimumab et le pembrolizumab, et le second servant aux comparaisons avec les thérapies ciblées. Pour la comparaison avec nivolumab/ipilimumab, les données cliniques sont tirées des études CheckMate 067 (décrite précédemment) et de l'étude RELATIVITY-047. Quant à la comparaison avec le pembrolizumab, les données cliniques sont tirées de l'étude KEYNOTE 066 (Roberts 2015), de phase III et à répartition aléatoire, comparant le pembrolizumab à l'ipilimumab. Les principaux paramètres d'évaluation retenus sont la SSP et la SG, les effets indésirables de grade 3 ou 4, ainsi que l'abandon du traitement en raison d'effets indésirables.

L'appréciation par l'INESSS de cette comparaison indirecte est la suivante :

- La stratégie de recherche est détaillée et a permis de répertorier les études pertinentes et jugées d'intérêt. Le risque de biais des études relevées a été évalué par 2 réviseurs indépendants et un 3^e réviseur était sollicité en cas de disparités. Toutefois, les résultats de cette évaluation ne sont pas présentés et les auteurs ne discutent pas de l'impact des biais relevés sur la validité des résultats.
- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont bien énoncés.
- La MAenR a été réalisée selon une approche bayésienne à effet fixe. L'utilisation d'un modèle à effet fixe suppose que l'effet du traitement est semblable dans toutes les études comparant le même traitement. Ce modèle présume qu'il n'y a pas de modificateur d'effet. L'échec d'une telle supposition introduit des biais dans les estimations.
- Plusieurs sources d'hétérogénéité peuvent être observées entre les populations incluses dans les études, particulièrement en ce qui concerne l'étude KEYNOTE 066, qui permettait notamment l'inclusion de patients ayant déjà reçu une intention de traitement antérieure. Considérant l'utilisation d'un modèle à effet fixe, l'hétérogénéité de ces modificateurs d'effets potentiels constitue une limite importante susceptible d'affecter les résultats.
- L'interprétation des résultats de SSP peut notamment être affectée par la fréquence des évaluations, qui peut différer entre les essais, et les différentes définitions. Les résultats portant sur la SG peuvent quant à eux être influencés par le recours aux traitements subséquents, dont la nature et la fréquence peuvent varier entre les essais, de même que la maturité des données.
- L'absence de spécification sur les durées médianes de suivi considérées pour les différentes études limite l'interprétation des résultats.
- Il n'y a pas eu d'évaluation de la qualité de vie.

En ce qui concerne la comparaison avec le nivolumab/ipilimumab, les résultats sur la SSP et la SG suggèrent que le nivolumab/relatlimab ne se distingue pas à court terme de celui-ci, puisque tous les intervalles de crédibilité traversent la valeur de 1. Cependant, pour les mêmes raisons que celles énoncées précédemment, l'INESSS juge prématuré d'adhérer à la conclusion d'une efficacité similaire à long terme des 2 associations. En ce qui a trait à l'innocuité, les résultats suggèrent que l'incidence d'effets indésirables de grade 3 ou 4, et d'abandon de traitement en raison d'effets indésirables serait moins fréquente avec l'association à dose fixe nivolumab/relatlimab, par rapport au nivolumab/ipilimumab.

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

Quant à la comparaison avec le pembrolizumab, les résultats suggèrent que le nivolumab/relatlimab serait supérieur à ce dernier pour prolonger la SSP, mais ne se distinguerait pas du comparateur en ce qui concerne la SG. Pour ce qui est de l'innocuité, celle-ci serait comparable en ce qui concerne l'abandon de traitement en raison d'effets indésirables, seul paramètre évalué. Ces résultats sont toutefois empreints d'une grande incertitude, notamment en raison des limites importantes engendrées par la grande hétérogénéité entre les études comparées. Par conséquent, l'INESSS considère que ces résultats ne peuvent être retenus. Néanmoins, compte tenu du mécanisme d'action similaire du pembrolizumab et du nivolumab, l'INESSS estime plausible que l'efficacité et l'innocuité relatives du nivolumab/relatlimab comparativement au pembrolizumab soient similaires à celles observées par rapport au nivolumab.

Comparaisons indirectes répertoriées dans la littérature

Les comparaisons indirectes consultées comparent notamment l'efficacité et l'innocuité du nivolumab/relatlimab par rapport au nivolumab/ipilimumab (Boutros, Li, Zhao). Tout comme dans les comparaisons indirectes soumises par le fabricant, leurs résultats suggèrent une efficacité similaire à court terme du nivolumab/relatlimab et du nivolumab/ipilimumab pour ce qui est de la SSP et la SG (paramètre évalué par 1 seule étude). Pour les mêmes raisons que celles énoncées précédemment, l'INESSS juge prématuré d'adhérer à la conclusion d'une efficacité similaire à long terme des 2 associations.

Perspective du patient

Au cours de l'évaluation du nivolumab/relatlimab, l'INESSS a reçu 2 communications, l'une de l'association Sauve ta peau et l'autre de l'association Mélanome Canada.

L'association Sauve ta peau rapporte l'opinion de 60 personnes atteintes d'un mélanome, obtenue par le biais d'enquêtes en ligne, de conversations individuelles et de discussions de groupe virtuelles. La plupart des répondants étaient canadiens, et 7 d'entre eux provenaient du Québec. De façon générale, les patients témoignent des conséquences importantes de la maladie sur leur vie, notamment la crainte de l'avenir, des relations familiales affectées, la peur constante d'une récurrence, de même qu'un épuisement mental et physique. Le fardeau de la maladie est plus important pour les patients qui demeurent en région éloignée, étant donné l'accès plus difficile aux traitements. Les patients mentionnent le besoin de nouvelles options de traitement, entraînant le moins d'effets indésirables possibles et générant des durées de réponses prolongées. Parmi les répondants, 12 ont reçu le nivolumab/relatlimab et 2 l'ont arrêté en raison d'effets indésirables. Les effets indésirables le plus souvent rapportés avec ce traitement ont été la fatigue, les éruptions cutanées et la perte ou le gain de poids. La majorité des patients ont indiqué que ces effets indésirables étaient gérables, et que les bénéfices surpassaient les inconvénients.

L'INESSS a également reçu les résultats d'un sondage de l'association Mélanome Canada réalisé en ligne, mené à l'été 2023, auquel 119 patients atteints d'un mélanome et 84 proches aidants canadiens (8 répondants québécois) ont participé. Notons que 2 patients avaient reçu l'association à dose fixe nivolumab/relatlimab. Les répondants font état d'un éventail de symptômes liés à leur maladie, notamment la douleur, la peur, la dépression, l'anxiété et la fatigue, qui affectent leur qualité de vie ainsi que celle de leurs proches. Certains mentionnent aussi la peur de changements physiques à la suite de la chirurgie. Ils évoquent un besoin de nouvelles thérapies qui seraient plus efficaces, moins toxiques et qui permettraient de préserver leur qualité de vie. Quant aux 2 patients ayant reçu le nivolumab/relatlimab,

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

ils ont rapporté de la fatigue et des éruptions cutanées pendant leur traitement. De plus, l'un d'eux a eu une pneumonite, et l'autre de la diarrhée et un ralentissement cognitif. Ils ont estimé que les bénéfices surpassaient les risques, puisque le traitement s'est avéré efficace pour eux.

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu 1 communication du Comité de l'évolution de la pratique en soins pharmaceutiques (CEPSP). Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent aussi de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Les cliniciens rapportent que d'importantes avancées dans le traitement du mélanome ont été réalisées dans les dernières années, et qu'ils observent de plus en plus ce qu'ils pourraient qualifier de « guérison » avec les immunothérapies. Néanmoins, ils soulignent qu'il demeure que certains patients ne répondent pas à ces traitements et n'obtiennent pas de réponse durable. Le besoin de santé est donc considéré comme partiellement comblé. Les cliniciens ont notamment évoqué un besoin de nouveaux traitements efficaces pour les patients qui ne pourraient pas recevoir l'association nivolumab/ipilimumab en raison de la toxicité importante associée à ce schéma. Par conséquent, ces traitements devraient présenter un profil d'innocuité plus favorable que cette double immunothérapie. De plus, ils souhaiteraient disposer de nouvelles options thérapeutiques pour les patients sans mutation du gène *BRAF* qui ne sont pas admissibles à l'immunothérapie, ou qui n'y répondent pas.

Les cliniciens estiment que les résultats de l'étude RELATIVITY-047 démontrent que l'association à dose fixe nivolumab/relatlimab procure des bénéfices cliniquement significatifs en termes de SSP par rapport au nivolumab seul pour l'ensemble de la population. Bien que les données suggèrent un bénéfice plus modeste chez les patients présentant une tumeur dont le niveau d'expression du PD-L1 est $\geq 1\%$, ils considèrent que les données actuelles sur l'expression du PD-L1 en mélanome et la grande hétérogénéité de ce biomarqueur dans la tumeur ne permettent pas de sélectionner une population sur cette base. Selon eux, il est possible que l'on détermine éventuellement une sous-population qui ne bénéficierait pas d'une double immunothérapie, mais il est encore trop tôt pour ce faire. De l'avis des cliniciens consultés, la différence des TRO obtenus en faveur de l'association nivolumab/relatlimab est également cliniquement significative. De surcroît, bien que les résultats de l'étude ne permettent pas de distinguer clairement l'efficacité du nivolumab/relatlimab de celle du nivolumab seul sur la SG lors des analyses réalisées, notamment en raison des traitements subséquents et de la durée du suivi limitée, les cliniciens consultés estiment plausible qu'un gain de SG soit observé en pratique.

Concernant l'efficacité de l'association à dose fixe nivolumab/relatlimab comparativement à celle de l'association nivolumab/ipilimumab, les cliniciens jugent rassurant qu'elle semble se rapprocher à court terme, selon les résultats des comparaisons indirectes. Néanmoins, en raison du faible recul par rapport à l'utilisation du nivolumab/relatlimab, ils estiment que le nivolumab/ipilimumab demeure le traitement à privilégier pour les patients dont la maladie est agressive et présente un haut risque de progression. En effet, selon eux, considérant les données actuellement consultables, il serait prématuré de mettre l'efficacité de ces 2 traitements sur un pied d'égalité.

En ce qui a trait à l'innocuité, les cliniciens jugent rassurant qu'aucune toxicité nouvelle ou inattendue ne soit survenue avec le nivolumab/relatlimab dans l'étude RELATIVITY-047. Ils mentionnent que les toxicités rencontrées sont celles attendues de l'immunothérapie, et estiment que les bénéfices du

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

nivolumab/relatlimab surpassent les risques. Par ailleurs, ils soulignent que la toxicité de cette nouvelle association semble nettement moindre que celle de l'association nivolumab/ipilimumab.

En ce qui a trait à la place du nivolumab/relatlimab dans la thérapie, le patient type qui recevrait le nivolumab/relatlimab serait à la base candidat à une immunothérapie, sa maladie serait considérée comme agressive, mais il ne pourrait pas recevoir nivolumab/ipilimumab en raison de comorbidités et du potentiel important de toxicités. Ainsi, les cliniciens s'attendent à ce que l'association à dose fixe nivolumab/relatlimab puisse remplacer, dans une certaine mesure, la simple immunothérapie, puisqu'elle est démontrée plus efficace, mais ne remplacerait pas à court terme l'association nivolumab/ipilimumab, en raison du manque de recul sur les données d'efficacité. Toutefois, advenant la démonstration du maintien à long terme des bénéfices observés dans le cas du nivolumab/relatlimab, et en fonction de l'expérience acquise, le nivolumab/relatlimab pourrait éventuellement être appelé à remplacer l'association nivolumab/ipilimumab.

Les cliniciens mentionnent que le mélanome au stade localement avancé non résecable ou métastatique est extrêmement rare dans la population adolescente. Ces jeunes patients sont la plupart du temps exclus des études cliniques et disposent par conséquent de peu d'options de traitements. Les cliniciens consultés estiment qu'il n'y a pas de raison de penser que le nivolumab/relatlimab serait moins efficace ou plus toxique chez un adolescent dont la physiologie se rapproche de celle de l'adulte, et chez qui la biologie de la maladie est somme toute similaire à celle que l'on observe chez l'adulte. De plus, les traitements envisagés chez les adolescents seraient probablement les mêmes que chez les adultes, malgré le peu d'expérience. Pour toutes ces raisons, ils jugent que l'extrapolation des données d'efficacité et d'innocuité de la population adulte aux adolescents est raisonnable.

Les cliniciens consultés soulignent certains inconvénients par rapport au fait que le relatlimab soit uniquement commercialisé sous la forme d'une association à dose fixe avec le nivolumab. En effet, cette présentation du produit ne permet pas d'identifier l'agent en cause à la survenue de certaines toxicités, ni d'ajuster la dose du nivolumab selon le poids, comme le veut la pratique courante afin d'engendrer une diminution des coûts. Les cliniciens sont toutefois d'avis que cela ne constitue pas un frein à son utilisation.

Bien que dans l'étude RELATIVITY-047, le traitement par l'association à dose fixe nivolumab/relatlimab était poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable, les cliniciens mentionnent qu'il pourrait être envisagé en pratique de le cesser plus précocement en l'absence de maladie détectable, par exemple après 2 ans de traitement, conformément à la pratique clinique actuelle avec d'autres immunothérapies en mélanome métastatique.

Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique

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

- Le mélanome constitue l'une des formes les plus agressives de cancer de la peau. Les options de traitements en 1^{re} intention du mélanome localement avancé non résecable ou métastatique préconisées au Québec sont principalement l'association nivolumab/ipilimumab, le nivolumab et le pembrolizumab.

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

- Il existe un besoin de traitements bien tolérés, pouvant prolonger la survie et retarder la progression de la maladie, et qui permettraient de préserver ou d'améliorer la qualité de vie des patients.
- L'appréciation de l'efficacité et de l'innocuité du nivolumab/relatlimab repose principalement sur l'étude RELATIVITY-047, essai de bonne qualité méthodologique. Ses résultats démontrent que le nivolumab/relatlimab procure un bénéfice statistiquement significatif sur la SSP, par rapport au nivolumab seul. Les résultats sur le TRO appuient ce constat. Aucune différence significative n'est observée sur la SG entre l'association à dose fixe nivolumab/relatlimab et le nivolumab seul.
- Le profil d'innocuité du nivolumab/relatlimab est défavorable par rapport au nivolumab seul, mais tel qu'attendu d'une association de 2 immunothérapies.
- Les comparaisons indirectes appréciées suggèrent que l'efficacité à court terme du nivolumab/relatlimab est similaire à celle de l'association nivolumab/ipilimumab. Cependant, l'INESSS estime qu'il est prématuré de conclure quant à leur efficacité comparative à long terme, notamment en raison du recul limité sur l'efficacité du nivolumab/relatlimab. Quant à l'innocuité, elles semblent indiquer que le nivolumab/relatlimab présente un profil de toxicité plus favorable que le nivolumab/ipilimumab.
- Compte tenu du mécanisme d'action similaire du pembrolizumab et du nivolumab, l'INESSS estime plausible que l'efficacité et l'innocuité relatives du nivolumab/relatlimab comparativement au pembrolizumab soient similaires à celles observées par rapport au nivolumab.
- Les cliniciens consultés jugent que les bénéfices engendrés par le nivolumab/relatlimab sur la SSP et le TRO sont cliniquement significatifs, par rapport au nivolumab. Ils estiment plausible que ces bénéfices se traduisent en gain de SG en pratique. De plus, ils jugent rassurant qu'aucun signal de toxicité nouvelle ou inattendue ne ressorte de l'étude RELATIVITY-047. Selon eux, les effets indésirables rapportés sont ceux attendus, et peuvent être pris en charge relativement aisément par les équipes traitantes. Par ailleurs, ils sont d'avis que le profil de toxicité du nivolumab/relatlimab est plus favorable que celui du nivolumab/ipilimumab.
- Le nivolumab/relatlimab représenterait une option de traitement supplémentaire pour le traitement du mélanome non résecable ou métastatique. De l'avis des cliniciens, cette association à dose fixe serait principalement utilisée chez les patients qui présentent une maladie agressive, mais qui ne pourraient recevoir le nivolumab/ipilimumab en raison notamment de l'importante toxicité associée à ce traitement. À court terme, elle pourrait remplacer, dans une certaine mesure, la simple immunothérapie. Advenant la démonstration du maintien à plus long terme des bénéfices du nivolumab/relatlimab, il pourrait éventuellement remplacer l'association nivolumab/ipilimumab.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de l'association à dose fixe nivolumab/relatlimab est reconnue pour le traitement du mélanome au stade localement avancé non résecable ou métastatique.

Motifs de la position unanime

- Malgré les avancées importantes dans le traitement du mélanome au cours des dernières années, les membres reconnaissent l'existence d'un besoin de nouveaux traitements bien tolérés, pouvant prolonger la survie et retarder la progression de la maladie, tout en préservant ou en améliorant la qualité de vie des patients.

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

- Ils sont d’avis que l’étude principale sur laquelle repose l’évaluation de l’efficacité et de l’innocuité du nivolumab/relatlimab, l’étude RELATIVITY-047, est de bonne qualité méthodologique.
- Les membres reconnaissent que l’association à dose fixe nivolumab/relatlimab procure des bénéfices cliniques importants, notamment sur la survie sans progression, chez les patients atteints d’un mélanome localement avancé non résecable ou métastatique, par rapport au nivolumab seul.
- En s’appuyant sur l’opinion des cliniciens consultés, ils estiment plausible que les bénéfices du nivolumab/relatlimab par rapport au nivolumab puissent se traduire en gain de survie globale, bien que cela n’ait pas été observé dans l’étude pivot.
- Les membres estiment que le profil d’innocuité du nivolumab/relatlimab est défavorable par rapport à celui du nivolumab seul, mais tel qu’attendu d’une double immunothérapie. Ils sont rassurés par les propos des cliniciens mentionnant que les toxicités peuvent être prises en charge aisément par les équipes traitantes.
- Bien que les comparaisons indirectes suggèrent que l’efficacité à court terme du nivolumab/relatlimab soit similaire à celle de l’association nivolumab/ipilimumab, les membres jugent prématuré de conclure quant à leur efficacité comparative à long terme, notamment en raison du recul limité sur l’efficacité du nivolumab/relatlimab. Toutefois, ils estiment vraisemblable que l’innocuité de l’association étudiée soit plus favorable que celle du nivolumab/ipilimumab, schéma reconnu pour sa toxicité importante.
- Quant à l’utilisation du nivolumab/relatlimab chez les adolescents, l’absence de données dans cette population engendre un inconfort chez les membres. Néanmoins, ceux-ci sont sensibles au besoin de thérapies pour cette population souvent exclue des études cliniques, et à la rareté de cette condition dans cette tranche d’âge. Ils sont d’avis que bien qu’il aurait été souhaitable de disposer de données de meilleure qualité, l’extrapolation des données d’efficacité et d’innocuité à partir de population adulte à la population adolescente pourrait permettre à certains patients d’avoir accès à un traitement, pour une maladie dont le pronostic est plutôt sombre. Les propos des cliniciens rapportant que malgré le peu d’expérience chez les adolescents, le traitement de ceux-ci serait probablement le même que celui des patients adultes, rassurent les membres.
- Les membres sont d’avis que l’association à dose fixe nivolumab/relatlimab constitue une option supplémentaire pour le traitement du mélanome au stade localement avancé non résecable ou métastatique. Elle pourrait répondre au besoin de santé de certains patients, notamment ceux qui présenteraient une maladie agressive et chez qui on souhaiterait administrer une double immunothérapie plutôt qu’une simple immunothérapie, mais qui ne pourraient recevoir l’association nivolumab/ipilimumab en raison de comorbidités ou de l’importante toxicité associée à ce traitement.

JUSTESSE DU PRIX

Les coûts d’acquisition d’Opdualag^{MC} et de ses principaux comparateurs se trouvent dans le tableau suivant.

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

Coût d'acquisition d'Opdualag^{MC} et de ses principaux comparateurs

Médicament	Posologie considérée ^a	Prix unitaire ^b	Coût d'acquisition du traitement par période de 28 jours ^c
Nivolumab/Relatlimab Sol. Perf. I.V. Opdualag ^{MC}	480 mg/160 mg au jour 1 (Cycles de 4 semaines)	8 315 \$/flacon unidosé de 12 et 4 mg/ml (20 ml)	16 630 \$
COMPARATEURS			
Nivolumab Sol. Perf. I.V. Opdivo ^{MC}	3 mg/kg (max. : 240 mg) toutes les 2 semaines ou 480 mg toutes les 4 semaines	782,22 \$/fiolle de 10 mg/ml (4 ml) 1 955,56 \$/fiolle de 10 mg/ml (10 ml)	8 917 \$
Pembrolizumab Sol. Perf. I.V. Keytruda ^{MC}	2 mg/kg I.V. (max : 200 mg) au jour 1 (Cycles de 21 jours)	4 400 \$/fiolle de 25 mg/ml (4 ml)	8 917 \$
Nivolumab (N) Sol. Perf. I.V. Opdivo ^{MC} + Ipilimumab (I) Sol. Perf. I.V. Yervoy ^{MC}	(N) 1 mg/kg IV au jour 1 (Cycles de 21 jours pour 4 doses) Puis 6 mg/kg IV au jour 1 (Cycles de 4 semaines) (I) 3 mg/kg I.V. au jour 1 (Cycles de 21 jours pour 4 doses)	(N) 782,22 \$/fiolle de 10 mg/ml (4 ml) 1 955,56 \$/fiolle de 10 mg/ml (10 ml) (I) 5 800 \$/fiolle de 5 mg/ml (10 ml) 23 200 \$/fiolle de 5 mg/ml (40 ml)	4 premières périodes : 40 648 \$ Périodes suivantes : 8 917 \$

Sol. Perf. I.V. : Solution pour perfusion intraveineuse.

- a La posologie considérée est celle recommandée dans les monographies de produit ou celle correspondant à l'usage clinique courant.
- b Il s'agit du prix de vente soumis par le fabricant.
- c Ce calcul tient compte d'une utilisation en continu et d'une adhésion parfaite au traitement. Ce coût est calculé pour une personne de 76 kg de poids et inclut les pertes de médicament, le cas échéant.

RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

L'évaluation de l'efficacité du nivolumab/relatlimab par l'INESSS repose sur les 2 comparaisons suivantes.

Comparaison avec les simples immunothérapies

L'évaluation de l'efficacité du nivolumab/relatlimab par l'INESSS repose sur l'examen d'une étude pharmacoéconomique soumise par le fabricant. Les principales caractéristiques de l'analyse de l'INESSS, les modifications effectuées, les limites relevées ainsi que les résultats obtenus se retrouvent ci-dessous. À des fins de simplification, l'analyse présentée repose sur la comparaison avec le nivolumab. Il est à noter que les conclusions de cette analyse sont également applicables au pembrolizumab, qui présente une efficacité, une innocuité et un coût de traitement similaires à ceux du nivolumab.

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

Principales caractéristiques de l'analyse de l'INESSS

Type d'analyse	Coût-utilité, selon une approche probabiliste
Population ciblée	Personnes atteintes d'un mélanome localement avancé non résecable ou métastatique qui n'ont reçu aucun traitement à action générale antérieur à ce stade
Traitements comparés	Nivolumab/relatlimab comparativement au nivolumab en monothérapie
Perspective de l'analyse retenue	Ministère de la Santé et des Services sociaux
Horizon temporel	À vie
Modèle et modélisation	<p>Représentation adaptée du modèle de survie partitionnée</p> <p>Le graphique illustre la répartition des patients au fil du temps. L'axe vertical représente le pourcentage de patients (de 0% à 100%), et l'axe horizontal représente le temps. La courbe est divisée en trois zones : une zone inférieure en bleu foncé pour la 'Survie sans progression', une zone intermédiaire en bleu clair pour la 'Survie après la progression', et une zone supérieure en gris pour les 'Décès'. La proportion de patients en survie sans progression diminue progressivement au fil du temps, tandis que la proportion de patients en survie après la progression et de décès augmente.</p>
Principales sources des données cliniques	RELATIVITY-047
Coûts considérés	D'acquisition du médicament, d'administration, de suivi clinique, de gestion des effets indésirables, d'hospitalisation et de fin de vie

Principales modifications effectuées par l'INESSS

- **Survie sans progression :** L'extrapolation de la SSP du fabricant semble surestimée. En raison de l'incertitude du maintien de l'effet du traitement à long terme, une distribution plus conservatrice est retenue pour le scénario de référence. Cette dernière permet d'obtenir une proportion de patients en rémission à long terme qui recoupe ce qui peut être observé en pratique clinique et dans la documentation scientifique. Toutefois, pour tenir compte de cette incertitude, une distribution plus optimiste est explorée dans le scénario inférieur.
- **Gain de survie globale :** Une incertitude demeure quant à la présence d'un gain de SG, puisque ces résultats n'étaient pas statistiquement significatifs dans l'étude RELATIVITY-047. Cependant, les cliniciens consultés estiment que la SG est parfois difficile à démontrer en raison notamment de la présence de traitements subséquents, et jugent ainsi le résultat cliniquement significatif. En effet, ils estiment plausible que les bénéfices observés sur la SSP et le TRO se traduisent par un gain de SG dans le cas d'un suivi plus long. Ainsi, un gain de SG est retenu dans le scénario de référence, mais l'INESSS explore également l'absence de gain dans le scénario supérieur.
- **Durée de traitement :** Afin de bien refléter la pratique actuelle au Québec, une durée de traitement de 2 ans est retenue dans le modèle pharmacoéconomique pour chacun des traitements d'immunothérapie.
- **Traitements subséquents :** La répartition retenue par le fabricant, qui découle de l'étude RELATIVITY-047, n'est pas représentative de la pratique clinique actuelle au Québec. Celle-ci a donc

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

été ajustée pour mieux refléter les thérapies qui sont actuellement utilisées en 2^e intention de traitement.

- Valeurs d'utilité : La valeur d'utilité associée à l'état de progression de la maladie (■), qui a été colligée dans l'étude RELATIVITY-047 (FACT-M et EQ-5D-3L), est élevée en comparaison de ce qui est observé dans la documentation scientifique. Par souci de cohérence, l'INESSS retient donc une valeur inférieure (■), tirée d'évaluations antérieures pour la même indication.

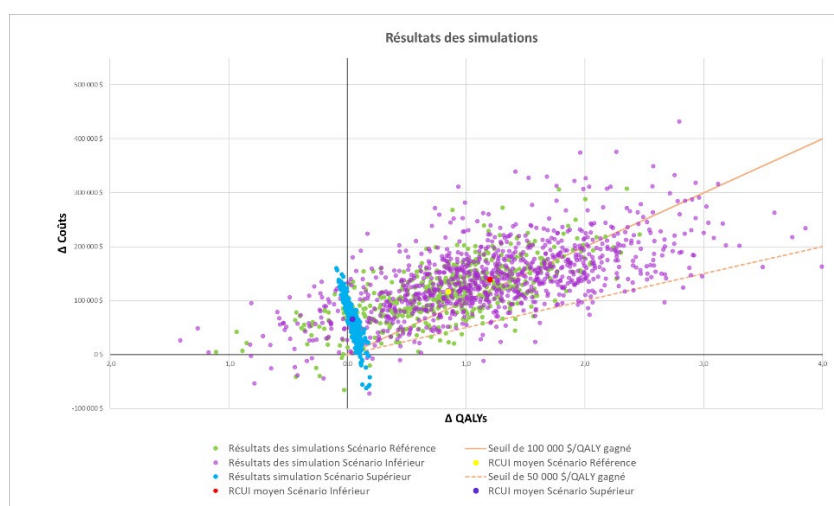
Principales limites relevées par l'INESSS

- Ajustement des doses : Selon les cliniciens consultés, la gestion des toxicités avec le nivolumab/relatlimab pourrait s'avérer moins flexible, puisque le produit est commercialisé sous forme de fiole unidose combinant les 2 molécules. Ainsi, ils mentionnent qu'en présence de toxicités inacceptables, il pourrait être envisagé que le patient cesse le traitement au nivolumab/relatlimab et poursuive avec le nivolumab en monothérapie. Le modèle pharmacoéconomique ne permet pas de prendre adéquatement en compte cette incertitude. Ainsi, les coûts de traitement dans le cadre de cette pratique ne sont pas considérés pour le groupe de patients traités par le nivolumab/relatlimab.

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

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant Opdualag^{MC} au nivolumab pour le traitement du mélanome localement avancé non résecable ou métastatique, chez les personnes qui n'ont reçu aucun traitement à action générale antérieur à ce stade

	Δ AVG	Δ QALY	Δ Coût (\$)	RCUI (\$/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIO DE RÉFÉRENCE ^a				
INESSS				
SCÉNARIO DE RÉFÉRENCE ^{a,b}	1,16	0,85	117 088	137 991 ^c
SCÉNARIO INFÉRIEUR ^{a,b}	1,66	1,19	138 806	116 710 ^c
SCÉNARIO SUPÉRIEUR ^{a,b}	0,00	0,04	66 199	1 660 057 ^c
Pour atteindre les RCUI ci-dessous, le coût d'acquisition d'Opdualag ^{MC} dans le scénario de référence, inférieur et supérieur respectivement, doit être réduit d'au moins :				
				50 000 \$/QALY gagné
				100 000 \$/QALY gagné
				38, 40 et 31 %
				17, 10 et 30 %



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

- Analyse probabiliste qui repose sur 2 000 tirages de valeurs aléatoires à partir de lois de probabilité spécifique pour chacun des paramètres de l'analyse.
- D'autres modifications, de moindre importance, ont été apportées au scénario de référence du fabricant, notamment quant aux coûts d'acquisition des traitements.
- L'utilisation de la perspective sociétale a un impact marginal sur les résultats. Par ailleurs, selon une approche déterministe, le RCUI serait de 140 111, 116 364 et 1 531 434 \$/QALY gagné, pour le scénario de référence, le scénario inférieur et le scénario supérieur, respectivement.

Comparaison avec l'association nivolumab/ipilimumab

L'association nivolumab/ipilimumab est également utilisée pour le traitement du mélanome localement avancé non résecable ou métastatique. Toutefois, l'INESSS estime prématuré d'adhérer aux conclusions d'une efficacité similaire du nivolumab/relatlimab et du nivolumab/ipilimumab, en raison notamment des durées de suivi qui diffèrent, et jugent incertaine l'efficacité comparative à long terme entre les 2 associations. Dans le même ordre d'idée, selon les cliniciens consultés, il est attendu qu'en raison de la

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

disponibilité de données d'efficacité à très long terme, le nivolumab/ipilimumab demeure le standard de soins pour les patients dont la maladie est agressive et présente un haut risque de progression, et qui peuvent le tolérer, ce qui en fait un comparateur moins pertinent dans l'évaluation actuelle. Cependant, ils ont noté qu'advenant la confirmation de l'efficacité comparative à long terme similaire entre le nivolumab/relatlimab et le nivolumab/ipilimumab et au regard du profil d'innocuité qui semble favorable en comparaison de ce dernier, le nivolumab/relatlimab deviendrait une option plus intéressante à terme.

Ainsi, l'INESSS juge moins pertinent d'évaluer l'efficacité du nivolumab/relatlimab par rapport à l'association nivolumab/ipilimumab, puisqu'il n'est pas attendu que son inscription modifie significativement son utilisation dans la pratique à court terme. Notons toutefois, à titre informatif, que le coût d'acquisition pour une période de 2 ans du nivolumab/relatlimab est plus élevé que celui du nivolumab/ipilimumab (différence de +41 376 \$ et +20 %).

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

Sur le plan organisationnel, il n'est pas attendu que l'utilisation de l'association à dose fixe nivolumab/relatlimab entraîne une modification considérable de l'utilisation des ressources du système de santé. Le nivolumab/relatlimab s'administre par perfusion I.V. pendant 30 minutes toutes les 4 semaines. Considérant que le fardeau lié à l'administration du nivolumab/relatlimab est similaire à celui du nivolumab, aucun impact organisationnel n'est attendu par rapport au nivolumab. En comparaison du pembrolizumab, qui peut quant à lui être administré à intervalles fixes de 6 semaines, l'utilisation du nivolumab/relatlimab pourrait entraîner une augmentation de la fréquence des visites en cliniques externes d'oncologie et une sollicitation un peu plus importante des ressources. Par rapport au nivolumab/ipilimumab, qui est administré toutes les 3 semaines pendant 120 minutes dans les 4 premiers cycles, l'utilisation du nivolumab/relatlimab pourrait présenter un avantage en début de traitement, qui pourrait se solder par une diminution des visites en cliniques externes d'oncologie et une sollicitation moins importante des ressources.

Analyse d'impact budgétaire

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

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

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

Principales hypothèses des analyses d'impact budgétaire

Paramètre	Valeurs (valeurs autres)	
	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre annuel de personnes nouvellement admissibles au traitement (sur 3 ans)	■, ■ et ■	451, 456 et 457
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Répartition du marché actuel		
Nivolumab/ipilimumab	■ %	45 %
Nivolumab	■ %	18 %
Pembrolizumab	■ %	12 %
Ipilimumab	■ %	8 %
Autres ^a	■ %	17 %
Parts de marché du nivolumab/relatlimab (sur 3 ans)	■, ■ et ■ %	15, 25 et 35 % (10, 20 et 30 %)
Principale provenance de ces parts de marché	■	Majoritairement, nivolumab et pembrolizumab, et, marginalement, nivolumab/ipilimumab
COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT		
Considération des traitements subséquents	Oui	Oui
Coût moyen par patient (3 ans)		
<u>Immunothérapies</u>		
Nivolumab/relatlimab	■ \$	207 951 \$
Nivolumab/ipilimumab	■ \$	166 575 \$
Nivolumab	■ \$	108 416 \$
Pembrolizumab	■ \$	106 837 \$
Ipilimumab	■ \$	102 480 \$
<u>Thérapies ciblées</u>		
Dabrafenib/trametinib	■ \$	s. o.
Encorafenib/binimetinib	■ \$	s. o.
Vemurafenib/cobimetinib	■ \$	s. o.

a Inclut les thérapies ciblées, notamment les associations dabrafenib/trametinib, encorafenib/binimetinib et vemurafenib/cobimetinib.

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

- Répartition et parts de marché : La répartition du marché actuel a été modifiée afin de mieux refléter la pratique clinique au Québec et les parts de marché ont été augmentées sur la base de l'avis des cliniciens consultés. Par ailleurs, il est estimé que ces parts de marché proviendraient en quasi-totalité des immunothérapies en monothérapie et, marginalement, de l'association nivolumab/ipilimumab.
- Traitements subséquents : La répartition retenue par le fabricant, qui découle de l'étude RELATIVITY-047, n'est pas représentative de la pratique clinique actuelle au Québec. Celle-ci a donc été ajustée pour mieux refléter les traitements qui sont présentement utilisés en contexte réel de soins.

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

Impacts budgétaires de l'inscription d'Opdualag^{MC} sur la Liste des médicaments – Établissements pour le traitement du mélanome localement avancé non résecable ou métastatique, chez les personnes qui n'ont reçu aucun traitement à action générale antérieur à ce stade

Perspective des établissements de santé		An 1	An 2	An 3	Total
FABRICANT	Nombre de personnes	■	■	■	■
	Impact brut ^a	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
	Impact net	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
INESSS	Nombre de personnes	62	141	227	314 ^b
	Impact brut ^a	5 268 705 \$	14 571 742 \$	24 043 274 \$	43 883 721 \$
	Impact net	2 070 012 \$	6 846 690 \$	11 583 620 \$	20 500 322 \$
	Analyses de sensibilité déterministes	Scénario inférieur ^c			15 480 806 \$
		Scénario supérieur ^d			25 519 838 \$

a À des fins de simplification, ces coûts sont présumés entièrement assumés par les établissements de santé.

b Nombre total de personnes qui auront amorcé le traitement sur 3 ans.

c Les estimations sont réalisées, sur l'impact net, en tenant compte d'une réduction de la prise de marché du nivolumab/relatlimab (10, 20 et 30 % sur 3 ans).

d Les estimations sont réalisées, sur l'impact net, en tenant compte d'une augmentation de la part des immunothérapies en monothérapie dans la répartition actuelle du marché (70 % au lieu de 45 %) ainsi que d'une augmentation de la prise de marché du nivolumab/relatlimab (20, 30 et 40 % sur 3 ans).

Notons que, comme les cliniciens l'ont mentionné, advenant la confirmation de l'efficacité comparative à long terme similaire entre le nivolumab/relatlimab et le nivolumab/ipilimumab et au regard du profil d'innocuité qui semble favorable en comparaison de ce dernier, le nivolumab/relatlimab deviendrait une option plus intéressante à terme. Ainsi, à moyen terme, le marché pourrait être porté à évoluer et une prise de marché plus importante en provenance du nivolumab/ipilimumab pourrait être plausible. Le volume de patients traités serait donc augmenté.

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

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

Valeur thérapeutique

- Le mélanome constitue l'une des formes les plus agressives de cancer de la peau. Les options de traitements en 1^{re} intention du mélanome localement avancé non résecable ou métastatique préconisées au Québec sont principalement l'association nivolumab/ipilimumab, le nivolumab et le pembrolizumab.
- Il existe un besoin de traitements bien tolérés, pouvant prolonger la survie et retarder la progression de la maladie, et qui permettraient de préserver ou améliorer la qualité de vie des patients.
- Les résultats de l'étude RELATIVITY-047, de bonne qualité méthodologique, démontrent que le nivolumab/relatlimab procure un bénéfice statistiquement significatif sur la SSP par rapport au nivolumab. Aucune différence significative sur la SG n'est toutefois observée entre l'association à

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

dose fixe nivolumab/relatlimab et le nivolumab seul. Le profil d'innocuité est défavorable par rapport au nivolumab, mais tel qu'attendu d'une double immunothérapie.

- Bien que les comparaisons indirectes suggèrent que l'efficacité à court terme du nivolumab/relatlimab est similaire à celle de l'association nivolumab/ipilimumab, l'INESSS estime qu'il est prématuré de conclure quant à leur efficacité comparative à long terme, notamment en raison du recul limité sur l'efficacité du nivolumab/relatlimab. Toutefois, le nivolumab/relatlimab présenterait un profil de toxicité plus favorable que le nivolumab/ipilimumab.
- Les cliniciens consultés jugent que les bénéfices engendrés par le nivolumab/relatlimab sur la SSP et le TRO sont cliniquement significatifs, par rapport au nivolumab. Ils estiment plausible que ces bénéfices se traduisent en gain de SG en pratique.
- Le nivolumab/relatlimab représenterait une option de traitement supplémentaire pour le traitement du mélanome non résecable ou métastatique. De l'avis des cliniciens, cette association à dose fixe serait principalement utilisée chez les patients qui présentent une maladie agressive, mais qui ne pourraient recevoir le nivolumab/ipilimumab en raison de comorbidités et de l'importante toxicité associée à ce traitement. Ainsi, elle pourrait remplacer, dans une certaine mesure, la simple immunothérapie, mais ne remplacerait pas à court terme l'association nivolumab/ipilimumab, en raison du manque de recul sur les données d'efficacité. Advenant la démonstration du maintien à long terme des bénéfices du nivolumab/relatlimab, il pourrait éventuellement remplacer l'association nivolumab/ipilimumab.

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

- Le coût d'acquisition de l'association à dose fixe nivolumab/relatlimab est de 16 630 \$ par période de 28 jours. Il est supérieur à celui de ses comparateurs.
- Pour évaluer l'efficacité du nivolumab/relatlimab comparativement au nivolumab, une analyse coût-utilité a été retenue.
 - Le scénario de référence fait état d'un RCUI moyen de 137 991 \$/QALY gagné, lequel tient compte d'un gain de SG en faveur du nivolumab/relatlimab. Une baisse d'au moins 38 et 17 % du prix soumis est requise pour obtenir un ratio de 50 000 et 100 000 \$/QALY, respectivement.
 - Les scénarios inférieurs et supérieurs font état d'un RCUI moyen de 116 710 et 1 660 057 \$/QALY, respectivement. Un gain de SG est retenu dans le scénario inférieur et ce dernier est retiré dans le scénario supérieur. Des baisses de prix d'au moins 40 et 10 % ainsi que 31 et 30 % sont requises pour obtenir un ratio de 50 000 et 100 000 \$/QALY, respectivement.
- En ce qui concerne l'association nivolumab/ipilimumab, l'INESSS juge moins pertinent d'évaluer l'efficacité par rapport à ce comparateur, puisqu'il n'est pas attendu que l'inscription du nivolumab/relatlimab change significativement son utilisation dans la pratique à court terme.

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

- Des coûts d'environ 20,5 M\$ pourraient s'ajouter au budget des établissements de santé au cours des 3 premières années suivant l'inscription du nivolumab/relatlimab pour le traitement du mélanome localement avancé non résecable ou métastatique, chez les personnes qui n'ont reçu aucun traitement à action générale antérieur à ce stade. Ces estimations reposent sur l'hypothèse selon laquelle 314 patients seraient traités au cours de ces années.

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

Délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi

Les membres du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès sont unanimement d'avis d'inscrire Opdualag^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du mélanome localement avancé non résecable ou métastatique.

Motifs de la position unanime

- Pour le traitement du mélanome localement avancé non résecable ou métastatique, les membres reconnaissent qu'il existe un besoin de nouveaux traitements bien tolérés, pouvant notamment prolonger la survie et retarder la progression de la maladie.
- Les membres considèrent que l'association à dose fixe nivolumab/relatlimab procure des bénéfices cliniques importants, notamment sur la survie sans progression, chez les patients atteints d'un mélanome localement avancé non résecable ou métastatique, par rapport au nivolumab seul. En s'appuyant sur l'opinion des cliniciens consultés, ils estiment plausible que les bénéfices du nivolumab/relatlimab puissent se traduire en gain de survie globale.
- Les membres estiment que le profil d'innocuité du nivolumab/relatlimab est défavorable par rapport au nivolumab, mais tel qu'attendu d'une double immunothérapie. Ils sont rassurés par les propos des cliniciens mentionnant que les toxicités peuvent être prises en charge aisément par les équipes traitantes.
- Bien que les comparaisons indirectes suggèrent que l'efficacité à court terme du nivolumab/relatlimab est similaire à celle de l'association nivolumab/ipilimumab, les membres jugent prématuré de conclure quant à leur efficacité comparative à long terme, notamment en raison du recul limité sur l'efficacité du nivolumab/relatlimab. Toutefois, ils estiment vraisemblable que l'innocuité de l'association étudiée soit plus favorable que celle du nivolumab/ipilimumab, schéma reconnu pour sa toxicité importante.
- Les membres sont d'avis que l'association à dose fixe nivolumab/relatlimab constitue une option supplémentaire pour le traitement du mélanome au stade localement avancé non résecable ou métastatique. Elle pourrait répondre au besoin de santé de certains patients, notamment ceux qui présenteraient une maladie agressive et chez qui l'on souhaiterait administrer une double immunothérapie plutôt qu'une simple immunothérapie, mais qui ne pourraient recevoir l'association nivolumab/ipilimumab en raison de comorbidités ou de l'importante toxicité associée à ce traitement.
- À la lumière des analyses économiques effectuées, les membres estiment que le nivolumab/relatlimab ne constitue pas une option de traitement efficiente au prix soumis, et ce, dans tous les scénarios réalisés. Ce rapport défavorable entre le coût et l'efficacité, combiné à l'importante incidence budgétaire, justifie une atténuation du fardeau économique comme condition d'inscription.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement d'Opdualag^{MC} pour le mélanome localement avancé non résecable ou métastatique constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation était encadrée par une indication de paiement et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

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

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Amin MB, Greene FL, Edge SB, et coll.** The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin* 2017;67(2):93-9.
- **Atkins MB, Lee SJ, Chmielowski B, et coll.** Combination Dabrafenib and Trametinib Versus Combination Nivolumab and Ipilimumab for Patients With Advanced BRAF-Mutant Melanoma: The DREAMseq Trial-ECOG-ACRIN EA6134. *J Clin Oncol* 2023;41(2):186-97
- **Boutros A, Tanda ET, Croce E, et coll.** Activity and safety of first-line treatments for advanced melanoma: A network meta-analysis. *Eur J Cancer* 2023;188:64-79
- **Davis KL, Fox E, Merchant MS, et coll.** in children and young adults with relapsed or refractory solid tumours or lymphoma (ADVL1412): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(4):541-50.
- **Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et coll.** New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-47.
- **Gershenwald, J.E. and R.A. Scolyer.** Melanoma Staging: American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8th Edition and Beyond. *Ann Surg Oncol*, 2018;25(8):2105-10.
- **Haute Autorité de Santé (HAS).** 25 janvier 2024. Avis de la Commission de la Transparence relatif à OPDUALAG (nivolumab/rélatlimab) [En ligne. Page consultée le 29 janvier 2024] Disponible à : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20456_OPDUALAG_PIC_INS_AvisDef_CT20456.pdf
- **Hodi F, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et coll.** Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:1480-92.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux.** Opdivo^{MC} – Mélanome avancé ou métastatique. Québec. Qc : INESSS 2016. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Aout_2016/Opdivo_2016_06.pdf
- **Li Y, Liang X, Li H et Chen X.** Comparative efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors for unresectable advanced melanoma: A systematic review and network meta-analysis. *Int Immunopharmacol* 2023;115:109657.
- **Long GV, Stephen Hodi F, Lipson EJ, et coll.** Overall survival and response with Nivolumab and Relatlimab in advanced melanoma. *NEJM Evidence* 2023;2(4):EVIDoA2200239.
- **Menzer C, Menzies AM, Carlino MS, et coll.** Targeted therapy in advanced melanoma with rare BRAF mutations. *J Clin Oncol* 2019;37(33):3142-51.
- **National Comprehensive Cancer Network (NCCN):** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Cutaneous Melanoma. In., vol. Version 3.2023; 2023.
- **Robert C, Schachter J, Long GV, et coll.** Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2015;372(26):2521-32.
- **Surveillance Research Program, National Cancer Institute.** SEER*Explorer: An interactive website for SEER cancer statistics. SEER Incidence Data, Novembre 2023. En ligne, page consultée le 23 novembre 2023] Disponible à : https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/application.html?site=53&data_type=1&graph_type=2&compareBy=sex&chk_sex_3=3&chk_sex_2=2&rate_type=2&race=1&age_range=1&stage=101&advopt_precision=1&advopt_show_ci=on&hdn_view=0&advopt_show_apc=on&advopt_display=2#resultsRegion0
- **Schadendorf D, Tawbi H, Lipson EJ, et coll.** Health-related quality of life with nivolumab plus relatlimab versus nivolumab monotherapy in patients with previously untreated unresectable or metastatic melanoma: RELATIVITY-047 trial. *European Journal of Cancer* 2023;187:164-73
- **Seth R, Agarwala SS, Messersmith H, et coll.** Systemic Therapy for Melanoma: ASCO Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology* 2023;41(30):4794-820.

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

- **Statistiques du Registre québécois du cancer.** Québec (Québec) : mis à jour 15 novembre 2023. [En ligne. Page consultée le 18 décembre 2023] Disponible à : <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjoibjc2ZTAxNmMtMWFiMi00NDIwLTg0MzYtOTY2OTIzMDIiYjA2liwidCI6IjA2ZTFmZTI4LTVmOGItNDA3NS1iZjZlWFIMjRiZTFhNzk5MjI9>
- **Tawbi HA, Hodi FS, Lipson EJ, et coll.** Nivolumab (NIVO) plus relatlimab (RELA) vs NIVO in previously untreated metastatic or unresectable melanoma: 2-year results from RELATIVITY-047. *Journal of Clinical Oncology* 2023;41(16_suppl):9502-
- **Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ, et coll.** Relatlimab and nivolumab versus nivolumab in untreated advanced melanoma. *New England Journal of Medicine* 2022;386(1):24-34.
- **Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et coll.** Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *New England Journal of Medicine* 2017;377(14):1345-56.
- **Zhao BW, Zhang FY, Wang Y, et coll.** LAG3-PD1 or CTLA4-PD1 Inhibition in Advanced Melanoma: Indirect Cross Comparisons of the CheckMate-067 and RELATIVITY-047 Trials. *Cancers (Basel)* 2022;14(20)

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

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

RINVOQ^{MC}

Maladie de Crohn

Avis transmis au ministre en mars 2024

Marque de commerce : Rinvoq

Dénomination commune : Upadacitinib

Fabricant : AbbVie

Forme : Comprimé longue action

Teneurs : 15 mg, 30 mg et 45 mg

Inscription – Avec conditions

Information pour le lecteur

La présente évaluation pour le traitement de la maladie de Crohn modérée à grave présente une indication reconnue pour le paiement différente de celles qui ont été recommandées antérieurement par l'INESSS pour les médicaments inscrits sur les listes, tels l'adalimumab, l'infliximab, et le vedolizumab. Une recommandation de modification des indications reconnues de ces médicaments est publiée dans le présent Avis au ministre ([INESSS 2024](#)).

Au moment de l'évaluation, l'ustekinumab n'était pas inscrit sur les listes pour le traitement de la maladie de Crohn. Au moment de l'envoi du présent avis, l'INESSS a été avisé de l'inscription d'un biosimilaire de l'ustekinumab (Wezlana^{MC}) indiqué pour la maladie de Crohn sur les listes des médicaments pour la mise à jour de mars 2024.

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'ajouter une indication reconnue à Rinvoq^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de la maladie de Crohn modérée à grave, si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

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

Indication reconnue pour le paiement

- ◆ pour le traitement des adultes atteints de la maladie de Crohn modérée à grave.

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

Lors d'une demande pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique.

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

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

Évaluation

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

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'upadacitinib est un inhibiteur sélectif et réversible de la tyrosine kinase JAK 1, qui s'administre par voie orale. Il bloque la phosphorylation et l'activation des médiateurs intracellulaires qui interviennent dans la réponse immunitaire et inflammatoire. Il est notamment indiqué pour le traitement « des adultes atteints de la maladie de Crohn modérément à fortement évolutive qui ont connu un échec thérapeutique antérieur, c.-à-d. qui n'ont pas répondu de façon satisfaisante, qui ont cessé de répondre ou qui présentent une intolérance à au moins un traitement classique et (ou) un médicament biologique ».

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la 1^{re} évaluation de Rinvoq^{MC} par l'INESSS pour cette indication. L'évaluation a commencé avant l'octroi de l'avis de conformité de Santé Canada et elle est réalisée dans le cadre d'un processus d'évaluation aligné sur Santé Canada et l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé.

À titre informatif, Rinvoq^{MC} est présentement inscrit sur les listes des médicaments pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrite psoriasique et la dermatite atopique. Il a également fait l'objet d'une recommandation d'inscription selon certaines conditions par l'INESSS en octobre 2023 ([INESSS 2023](#)) pour le traitement de la colite ulcéreuse modérée à grave; le ministre a toutefois sursis à sa décision. De plus, il a fait l'objet d'une recommandation d'inscription selon certaines conditions en février 2024 ([INESSS 2024](#)), pour le traitement de la spondylite ankylosante.

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

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

L'incidence et la prévalence des maladies inflammatoires de l'intestin (MII) au Canada sont parmi les plus élevées au monde. Leur prévalence a été estimée à 0,7 % en 2008 dans la population canadienne. Au Québec, l'incidence de la maladie de Crohn, de 2001 à 2008, a été estimée à 16,6 par 100 000 personnes (Kaplan 2019).

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire chronique qui peut affecter l'intestin grêle, notamment l'iléon, le gros intestin ou toute autre partie du tractus gastro-intestinal. Elle évolue habituellement par poussées entrecoupées de périodes de rémission plus ou moins longues. La présentation clinique de la maladie se traduit notamment par une perte d'appétit, une perte de poids, des douleurs abdominales et des diarrhées qui peuvent être accompagnées de saignements. En plus des symptômes intestinaux, les patients atteints de maladie de Crohn peuvent présenter des manifestations extra-intestinales telles que les arthropathies périphériques, la spondylite ankylosante, l'érythème noueux ou l'uvéïte. Son traitement a pour objectif de réduire l'inflammation, d'induire et de maintenir une rémission clinique ainsi que d'atteindre une réponse et une rémission endoscopique.

Présentement, les patients atteints d'une maladie de Crohn modérée à grave toujours active malgré un traitement par des corticostéroïdes et des immunosuppresseurs, à moins d'intolérance importante ou de contre-indication, peuvent recevoir des agents biologiques tels que l'adalimumab (versions biosimilaires), l'infliximab (versions biosimilaires) et le vedolizumab (Entyvio^{MC}). De plus, l'ustekinumab (Stelara^{MC}), autre agent biologique, a fait l'objet d'un avis d'inscription selon certaines conditions par l'INESSS en octobre 2017 ([INESSS 2017](#)); toutefois, le ministre a sursis à sa décision. Il est présentement utilisé par des patients dans le cadre de la mesure du patient d'exception de la RAMQ.

Besoin de santé

Certains patients peuvent ne pas répondre ou présenter une perte de réponse au fil du temps avec les agents actuellement offerts pour le traitement de la maladie de Crohn. Il existe un besoin de nouvelles options thérapeutiques efficaces et bien tolérées. De plus, un besoin est présent pour des thérapies qui s'administrent par voie orale.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, les études U-EXCEL, U-EXCEED et U-ENDURE (Loftus 2023) sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. De plus, l'INESSS a apprécié une méta-analyse en réseau non publiée, fournie par le fabricant.

Études U-EXCEL et U-EXCEED

Elles ont pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'upadacitinib pour le traitement d'induction des adultes atteints de la maladie de Crohn modérée à grave. Pour être inclus, les patients devaient avoir une fréquence quotidienne moyenne de selles très molles ou liquides ≥ 4 ou un score quotidien moyen de douleur abdominale ≥ 2 , ainsi qu'un score *Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease* (SES-CD) ≥ 6 ou ≥ 4 pour ce qui est des patients ayant une atteinte iléale isolée, à l'exception de la composante concernant la sténose. Pour participer à l'étude U-EXCEL, les patients devaient avoir eu une réponse inadéquate ou une intolérance à au moins 1 traitement standard (corticostéroïdes, immunosuppresseurs) ou à un agent biologique, alors que pour l'étude U-EXCEED, les patients devaient avoir eu une réponse inadéquate ou

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

une intolérance à au moins 1 agent biologique. Les patients ont été répartis selon le ratio 2:1 pour recevoir, par voie orale 1 fois par jour, l'upadacitinib 45 mg ou un placebo, pendant 12 semaines. La répartition aléatoire a été réalisée avec stratification, selon l'usage ou non, à l'inclusion, de corticostéroïdes, la gravité de la maladie à l'endoscopie et le nombre d'échecs d'agents biologiques (0, 1 ou > 1 pour U-EXCEL et 1 ou > 1 pour U-EXCEED).

Les coparamètres d'évaluation principaux sont la rémission clinique définie par le score *Stool Frequency/Abdominal Pain Score* (SF/APS) et la réponse endoscopique à la semaine 12. La rémission clinique définie par un score SF/APS $\leq 2,8$ correspond à une fréquence moyenne quotidienne de selles très molles ou liquides et à un score moyen quotidien de douleur abdominale ≤ 1 ; ces 2 valeurs ne devaient pas être plus élevées qu'à l'inclusion. La réponse endoscopique est définie par une diminution du score *Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease* (SES-CD) de plus de 50 % par rapport à la valeur initiale ou une diminution d'au moins 2 points par rapport à la valeur initiale pour les patients ayant un score SES-CD de 4 à l'inclusion. Les paramètres principaux et secondaires clés ont été analysés par approche séquentielle hiérarchique. Les principaux résultats, obtenus sur la population en intention de traiter modifiée, qui inclut tous les patients répartis de façon aléatoire ayant reçu au moins 1 dose, sont présentés dans le tableau suivant :

Principaux résultats d'efficacité des études d'induction U-EXCEL et U-EXCEED (Loftus 2023)

Paramètre d'évaluation à la semaine 12 ^a	U-EXCEL			U-EXCEED		
	Upadacitinib ^b (n = 350)	Placebo (n = 176)	Valeur p	Upadacitinib ^b (n = 324)	Placebo (n = 171)	Valeur p
Rémission clinique, définie par le score SF/APS ^c	50,7 %	22,2 %	p < 0,001	39,8 %	14,0 %	p < 0,001
Réponse endoscopique ^d	45,5 %	13,1 %	p < 0,001	34,6 %	3,5 %	p < 0,001
Rémission clinique définie par le score CDAI ^e	49,5 %	29,1 %	p < 0,001	38,9 %	21,1 %	p < 0,001
Réponse clinique ^f	56,6 %	37,3 %	p < 0,001	50,5 %	27,5 %	p < 0,001
Réponse clinique à la semaine 2 ^f	32,2 %	20,4 %	p = 0,002	33,2 %	12,4 %	p < 0,001

a Résultats exprimés en pourcentage de patients.

b L'upadacitinib est administré à raison de 45 mg par voie orale, 1 fois par jour.

c La rémission clinique définie par le score *Stool Frequency/Abdominal Pain Score* (SF/APS) correspond à une fréquence moyenne quotidienne de selles très molles ou liquides $\leq 2,8$ et à un score moyen quotidien de douleur abdominale ≤ 1 . Ces valeurs ne doivent pas être plus élevées qu'à l'inclusion.

d La réponse endoscopique est définie par une diminution du score *Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease* (SES-CD) de plus de 50 % par rapport à la valeur initiale ou une diminution d'au moins 2 points par rapport à la valeur initiale pour les patients ayant un score SES-CD de 4 à l'inclusion.

e La rémission clinique définie par le score *Crohn's Disease Activity Index* (CDAI) correspond à un score de 150 points ou moins.

f La réponse clinique est définie par une diminution du score CDAI d'au moins 100 points par rapport à la valeur initiale.

Étude U-ENDURE

Cet essai a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'upadacitinib comme traitement de maintien chez des patients atteints de maladie de Crohn modérée à grave. Les participants inclus devaient avoir reçu de l'upadacitinib au cours des études U-EXCEL ou U-EXCEED et avoir obtenu une réponse clinique à

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

la semaine 12. Ils ont été répartis selon le ratio 1 :1 :1 pour recevoir, 1 fois par jour par voie orale, 15 ou 30 mg d'upadacitinib ou un placebo jusqu'à la semaine 52. Une stratification a été effectuée selon l'atteinte ou non d'une réponse endoscopique et d'une rémission clinique définie par le score SF/APS après la période d'induction ainsi que selon l'échec antérieur ou non d'un agent biologique. Les coparamètres principaux sont la rémission clinique définie par le score SF/APS et la réponse endoscopique à la semaine 52. Les paramètres principaux et secondaires clés ont été analysés par approche séquentielle hiérarchique. Les principaux résultats, obtenus sur la population en intention de traiter modifiée, qui inclut tous les patients répartis de façon aléatoire ayant reçu au moins 1 dose, sont présentés dans le tableau suivant :

Principaux résultats d'efficacité de l'étude de maintien U-ENDURE (Loftus 2023)

Paramètre d'évaluation à la semaine 52 ^a	Upadacitinib 15 mg ^b (n = 169)	Upadacitinib 30 mg ^b (n = 168)	Placebo (n = 165)
Rémission clinique définie par le score SF/APS ^c	35,5 % p < 0,001	46,4 % p < 0,001	14,4 %
Réponse endoscopique ^d	27,6 % p < 0,001	40,1 % p < 0,001	7,3 %
Rémission clinique définie par le score CDAI ^e	37,3 % p < 0,001	47,6 % p < 0,001	15,1 %
Rémission endoscopique ^f	19,1 % p < 0,001	28,6 % p < 0,001	5,5 %
Rémission sans glucocorticoïdes ^g	(n = 63) 39,7 % p < 0,001	(n = 63) 39,7 % p < 0,001	4,9 % (n = 61)
Maintien de la rémission clinique ^h	(n = 101) 49,5 % p < 0,001	(n = 92) 65,2 % p < 0,001	21,2 % (n = 94)

- a Résultats exprimés en pourcentage de patients. Toutes les valeurs p rapportées sont calculées par rapport au placebo.
- b L'upadacitinib est administré par voie orale 1 fois par jour.
- c La rémission clinique définie par le score *Stool Frequency/Abdominal Pain Score* (SF/APS) correspond à une fréquence moyenne quotidienne de selles très molles ou liquides $\leq 2,8$ et à un score moyen quotidien de douleur abdominale ≤ 1 . Ces valeurs ne doivent pas être plus élevées qu'à l'inclusion.
- d La réponse endoscopique est définie par une diminution du score *Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease* (SES-CD) de plus de 50 % par rapport à la valeur initiale ou une diminution d'au moins 2 points par rapport à la valeur initiale pour les patients ayant un score SES-CD de 4 à l'inclusion.
- e La rémission clinique définie par le score *Crohn's Disease Activity Index* (CDAI) correspond à un score de 150 points ou moins.
- f La rémission endoscopique est définie par l'atteinte d'un score SES-CD ≤ 4 points, combinée à une diminution ≥ 2 points par rapport à la valeur initiale et aucun sous-score > 1 point.
- g La rémission sans glucocorticoïdes est définie par l'atteinte d'une rémission clinique établie par le score CDAI à la semaine 52, sans usage de glucocorticoïdes depuis au moins 90 jours, chez les patients qui en recevaient à l'inclusion.
- h Le maintien de la rémission est défini par l'atteinte d'une rémission clinique établie par le score CDAI à la semaine 52, chez les patients qui étaient en rémission clinique à la fin des études d'induction.

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

- Ces études sont de bonne qualité méthodologique.
- Les patients sont globalement bien répartis entre les groupes et les facteurs de stratification sont pertinents, notamment celui concernant le nombre d'échecs antérieur à des agents biologiques.

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

- Les durées des études sont appropriées et comparables à celles d'autres études pour la maladie de Crohn.
- Les paramètres d'évaluation principaux et secondaires sont adéquats. La rémission clinique établie selon la fréquence des selles et les douleurs abdominales, en combinaison avec la réponse endoscopique comme coparamètres d'évaluation principaux est pertinente. En effet, la fréquence des selles et les douleurs abdominales sont parmi les symptômes les plus fréquents, alors que l'endoscopie permet une évaluation objective de la maladie. L'amélioration de la maladie à l'endoscopie est d'ailleurs un des objectifs importants du traitement en pratique clinique.
- Dans les groupes upadacitinib et placebo, respectivement, le pourcentage de patients ayant terminé l'étude d'induction U-EXCEL est d'environ 94 et 88 % et il est de 90 et 87 % pour U-EXCEED. Pour ce qui est de l'étude de maintien U-ENDURE, 52 et 63 % des patients des groupes upadacitinib 15 mg et 30 mg, respectivement, l'ont terminée, par rapport à 27 % de ceux du groupe placebo. Bien que le taux d'abandons élevé soit en majorité causé par l'utilisation d'un traitement de secours, un biais d'attrition ne peut être exclu.
- Le plan statistique est adéquat pour apprécier les paramètres d'évaluation considérés comme cliniquement importants.

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

- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. À l'inclusion, dans les 2 études portant sur le traitement d'induction, environ la moitié des patients avaient une atteinte iléo-colique. Approximativement 35 % des patients recevaient des glucocorticoïdes systémiques et 45 % des patients de l'étude U-EXCEL avaient subi l'échec antérieur d'au moins 1 agent biologique comparativement à 100 % de ceux de l'étude U-EXCEED. Parmi ces derniers, 61 % avaient connu l'échec de 2 agents ou plus.
- En général, les cliniciens consultés sont d'avis que la population étudiée est représentative de celle atteinte de la maladie de Crohn modérée à grave qui serait traitée au Québec.
- Le choix d'un placebo comme comparateur n'est pas approprié considérant que des agents biologiques sont offerts depuis plusieurs années aux patients atteints de maladie de Crohn modérée à grave.

Les résultats des études évaluées démontrent que l'upadacitinib est plus efficace que le placebo pour induire une rémission clinique définie par le score SF/APS et par le score CDAI, de même que pour induire une réponse endoscopique à la semaine 12. De plus, une réponse clinique à la semaine 2 et à la semaine 12 est atteinte par un pourcentage plus élevé de patients recevant l'upadacitinib comparativement à ceux recevant le placebo. Au maintien, l'upadacitinib s'est avéré supérieur au placebo pour l'atteinte d'une rémission clinique définie par le score SF/APS et par le score CDAI, de même que pour l'atteinte d'une réponse endoscopique, d'une rémission endoscopique, du maintien de la rémission ainsi que d'une rémission sans corticostéroïdes à la semaine 52.

Pour ce qui est de la qualité de vie, les résultats montrent que l'utilisation de l'upadacitinib s'accompagne de variations du score au questionnaire *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* (IBDQ) statistiquement supérieures à celles du placebo à la semaine 52, tant à la dose quotidienne de 15 mg qu'à celle de 30 mg. Cependant, seule la teneur de 30 mg a atteint le seuil de signification clinique reconnue de 16 points (Gregor 1997). Il est toutefois à noter que le nombre de patients dont les données ont

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

contribué à l'évaluation de ce score est faible, soit environ le quart des patients inclus initialement dans le groupe placebo et environ 46 et 56 % de ceux des groupes upadacitinib 15 et 30 mg.

Des analyses de sous-groupes exploratoires ont été réalisées selon l'usage antérieur ou non d'agents biologiques. Leurs résultats non publiés suggèrent que l'upadacitinib [REDACTED] du placebo pour l'atteinte d'une rémission clinique et d'une réponse endoscopique tant comme traitement d'induction que comme traitement de maintien, et ce, que les patients aient subi ou non l'échec d'agents biologiques antérieurement. [REDACTED]

[REDACTED] Il est toutefois à noter qu'il n'y a pas eu de test d'interaction entre les sous-groupes et que la faible puissance statistique limite les conclusions pouvant être tirées de ces analyses.

Innocuité

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés concernant l'upadacitinib dans les études d'induction U-EXCEL et U-EXCEED avec la dose quotidienne de 45 mg sont notamment les nasopharyngites (5 à 7 %), l'anémie (7 à 8 %), les infections des voies respiratoires supérieures (3 à 5 %), l'acné (5 à 7 %), les céphalées (4 à 6 %) et l'arthralgie (2 à 3 %). Pour ce qui est de l'herpès zoster, cette infection est survenue chez 2 à 3 % des patients ayant reçu de l'upadacitinib. De plus, une lymphopénie s'est produite chez 1 à 2 % d'entre eux alors qu'une neutropénie a été rapportée chez 1 à 3 % des patients ayant reçu de l'upadacitinib durant ces 2 études. Les effets indésirables ont conduit à l'abandon du traitement chez 4 à 6 % des patients ayant reçu l'upadacitinib et il en est de même pour ceux ayant reçu le placebo. Pour ce qui est des effets indésirables graves, leur fréquence était similaire dans les groupes upadacitinib et placebo de chacune des études. Aucun cas de thrombose veineuse profonde ni d'événement cardiovasculaire majeur chez les participants recevant l'upadacitinib n'a été rapporté au cours des études portant sur le traitement d'induction.

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés concernant l'upadacitinib 15 et 30 mg dans l'étude de maintien U-ENDURE étaient les nasopharyngites, l'anémie, les douleurs abdominales, les nausées et l'arthralgie. Cependant, ils étaient tous numériquement plus fréquents dans le groupe placebo, sauf pour les nasopharyngites qui étaient plus fréquentes dans le groupe recevant l'upadacitinib 15 mg. Pour ce qui est de l'herpès zoster, 4,0 et 7,2 événements/100 personnes-années ont été rapportés chez ceux qui recevaient les doses de 15 et 30 mg, respectivement. À ces mêmes doses, une lymphopénie s'est produite à raison de 2,7 et 6,0 événements/100 personnes-années et une neutropénie de 2,0 et 3,0 événements/100 personnes-années. En ce qui concerne les effets indésirables graves, ils étaient numériquement plus fréquents chez les patients recevant le placebo comparativement aux 2 doses d'upadacitinib. Par ailleurs, aucun événement cardiovasculaire ne s'est produit au cours de l'étude alors qu'un patient ayant reçu de l'upadacitinib 30 mg a subi un événement thrombotique. Des mises en garde et précautions importantes figurent dans la monographie de produit en ce qui a trait notamment aux risques d'événements cardiovasculaires majeurs, de thromboses et d'infections graves lors de l'usage des inhibiteurs de JAK.

Méta-analyse en réseau

La méta-analyse en réseau (MAenR) non publiée soumise par le fabricant a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'upadacitinib par rapport à celles d'autres agents utilisés comme traitement

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

d'induction et de maintien chez des patients atteints de maladie de Crohn modérée à grave. Les études sélectionnées portent sur l'adalimumab, l'infliximab, le risankizumab, l'upadacitinib, l'ustekinumab et le vedolizumab. Parmi ces comparateurs, l'ustekinumab et le risankizumab ne figurent actuellement pas sur les listes des médicaments pour le traitement de cette maladie. Les paramètres d'efficacité analysés sont la réponse et la rémission clinique ainsi que la réponse et la rémission endoscopique. Ils ont été évalués séparément chez les patients n'ayant jamais été traités par des agents biologiques et chez ceux qui en ont reçu antérieurement.

Plusieurs limites méthodologiques ont été relevées lors de l'analyse de cette MAenR. Elle comporte plusieurs sources d'hétérogénéité qui entraînent de l'incertitude dans les résultats. Les paramètres d'efficacité sélectionnés sont appropriés, mais ils ont été évalués à des moments différents et leurs définitions diffèrent entre les études. Les populations étudiées sont hétérogènes en ce qui concerne notamment l'utilisation de traitements concomitants (corticostéroïdes, immunosuppresseurs), l'exposition antérieure à des agents biologiques, la durée et l'intensité de la maladie. En outre, certaines informations sont manquantes dans quelques études. Par ailleurs, la variation du taux de réponse des groupes placebo entre certaines études est importante. Certaines analyses de sensibilité ont été effectuées, mais n'ont pas été jugées suffisantes pour combler les lacunes de la MAenR. En raison des limites énoncées, les conclusions de cette MAenR ne peuvent pas être retenues.

Perspective du patient

Au cours de l'évaluation de l'upadacitinib, l'INESSS a reçu 2 communications d'associations de patients, soit de la Société gastro-intestinale (Société GI) et de Crohn et Colite Canada.

Il y est mentionné que la maladie de Crohn est une maladie chronique qui affecte de façon importante la qualité de vie des personnes qui en sont atteintes. Les patients rapportent éprouver plusieurs symptômes notamment de la fatigue, une perte de poids, des diarrhées, des ballonnements, des douleurs abdominales, des urgences fécales, des nausées, des vomissements ainsi que diverses complications. Ces symptômes peuvent affecter les différentes sphères de leur vie, entraîner de l'anxiété et de l'isolement en raison de l'incompréhension de leur entourage face à leur maladie. De plus, les patients mentionnent que l'imprévisibilité des poussées de la maladie contribue également à leur anxiété. Malgré les traitements qu'ils utilisent, des patients disent continuer d'avoir des symptômes de la maladie. Pour eux, il est important d'avoir accès à plusieurs options de traitement, puisque chaque personne peut répondre de façon différente. Ils ajoutent que des médicaments qui ont différents mécanismes d'action et différentes voies d'administration peuvent aider à répondre aux besoins qui varient entre les patients.

En ce qui concerne l'upadacitinib, certains patients qui l'ont reçu disent observer une amélioration de leurs symptômes et de leur qualité de vie, tout en ayant peu d'effets indésirables. De plus, ils mentionnent que la forme orale est facile d'utilisation, contrairement aux thérapies s'administrant par voie intraveineuse, qui nécessitent de s'absenter du travail pour l'administration, ce qui est contraignant pour certains d'entre eux.

Perspective du clinicien

Au cours de l'évaluation, l'INESSS a reçu une communication d'un gastroentérologue. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent aussi de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

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

Les cliniciens rapportent que les options de traitement de la maladie de Crohn sont peu nombreuses et que certains patients n'obtiennent pas de réponse ou subissent une perte de réponse au fil du temps avec les traitements offerts. Les données cliniques montrent que l'upadacitinib est plus efficace que le placebo pour le traitement de la maladie de Crohn et les cliniciens jugent que les résultats sont d'ampleur cliniquement significative. Ils ajoutent que sa rapidité d'action procurant une réponse clinique dès la semaine 2 est avantageuse et pourrait permettre d'éviter d'avoir recours à des corticostéroïdes en début de traitement chez certains patients. Toutefois, ils déplorent l'usage du placebo comme comparateur considérant les options de traitement offertes. Par ailleurs, ils mentionnent que la définition de la rémission clinique par le score SF/APS comme coparamètre principal est acceptable, bien que certains auraient préféré le score CDAI pour la définir, comme c'était auparavant le cas dans les études cliniques en maladie de Crohn. Cependant, la rémission clinique définie par le score SF/APS est utilisée en combinaison avec la réponse endoscopique comme coparamètre principal, ce qui est adéquat puisque les paramètres endoscopiques sont plus objectifs et, donc, plus pertinents, selon les cliniciens.

En outre, les cliniciens [REDACTED] le résultat d'analyse de sous-groupes exploratoire suggérant que [REDACTED]

[REDACTED]. Ils précisent que les participants de ce sous-groupe étaient peu nombreux et qu'en pratique clinique, les patients ont plutôt tendance à moins bien répondre au fil des essais thérapeutiques. Ces résultats restent incertains, selon eux. En ce qui concerne l'innocuité, ils jugent le profil d'innocuité de l'upadacitinib acceptable, mais la prudence est nécessaire en raison des mises en garde et précautions citées dans la monographie de produit. Ils précisent qu'ils cibleraient les patients qui pourraient le recevoir selon leurs facteurs de risque d'événements cardiovasculaires, de thromboses et d'infections. Chez des patients plus à risque d'effets indésirables, ils pourraient notamment éviter d'utiliser l'upadacitinib, ne pas le considérer parmi les 1^{ers} choix de traitement, prescrire la dose de 30 mg uniquement chez les patients réfractaires ou privilégier celle de 15 mg pour limiter les effets indésirables, selon le niveau de risque du patient. Ils ajoutent que le profil d'innocuité des anti-TNF α leur semble plus favorable; toutefois, ils rapportent que les données à long terme avec les inhibiteurs de JAK dans d'autres conditions médicales sont rassurantes.

Globalement, ils considèrent que l'upadacitinib est un traitement efficace et qu'il représente une option thérapeutique supplémentaire ayant l'avantage d'avoir un mécanisme d'action différent de celui des agents actuellement offerts. De plus, il s'administre par voie orale contrairement aux agents biologiques, ce qui constitue un avantage pour les patients qui préfèrent cette voie d'administration.

Par ailleurs, les cliniciens mentionnent être en désaccord avec l'indication actuelle de paiement des médicaments inscrits sur les listes pour le traitement de la maladie de Crohn modérée à grave, puisque l'usage préalable d'immunosuppresseurs est requis pour pouvoir avoir accès à ces traitements. Ils précisent qu'il n'est plus de pratique courante de les utiliser en raison de leur ratio risque/bénéfice défavorable. Leur usage retarde le recours à un traitement plus efficace et expose le patient à un risque d'effets indésirables. Selon eux, l'exigence d'un usage préalable d'immunosuppresseurs devrait être retirée des indications de paiement des médicaments pour la maladie de Crohn, tout comme cela a été fait dernièrement pour celles des thérapies en colite ulcéreuse.

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

Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique

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

- L'adalimumab, l'infliximab et le vedolizumab sont les médicaments inscrits pour le traitement de la maladie de Crohn modérée à grave. Il existe un besoin de nouvelles options thérapeutiques efficaces et bien tolérées de même qu'un besoin pour des thérapies qui s'administrent par voie orale.
- Les résultats des études démontrent que l'upadacitinib est plus efficace que le placebo pour induire et maintenir une rémission clinique définie par le score SF/APS et une réponse endoscopique. L'ampleur des résultats est cliniquement significative, selon les cliniciens consultés.
- L'upadacitinib est également plus efficace que le placebo pour induire une réponse clinique et une rémission clinique définie par le score CDAI. Au maintien, il est plus efficace que le placebo pour la rémission clinique définie par le score CDAI, la rémission endoscopique, la rémission sans corticostéroïdes et le maintien de la rémission clinique. Les cliniciens consultés jugent ces bénéfices d'ampleur cliniquement significative.
- Le pourcentage de patients ayant terminé l'étude de maintien est faible, mais il est plus élevé dans les groupes upadacitinib que dans celui du placebo. La raison principale d'abandon est l'usage de thérapie de secours.
- Des données de sous-groupe exploratoires selon l'usage antérieur d'agents biologiques suggèrent que l'upadacitinib [REDACTED] du placebo pour l'atteinte d'une rémission clinique et d'une réponse endoscopique tant comme traitement d'induction que comme traitement de maintien, et ce, que les patients aient subi ou non l'échec d'agents biologiques antérieurement. [REDACTED]
- L'upadacitinib est plus efficace que le placebo pour améliorer la qualité de vie à l'induction et au maintien, mais la teneur de 15 mg au maintien n'atteint pas le seuil de signification clinique reconnue.
- Les données d'innocuité jusqu'à 52 semaines indiquent un profil acceptable. Il est cependant à noter que la monographie de produit contient des mises en garde et précautions importantes liées à un risque d'événements cardiovasculaires majeurs, de thromboses, de cancers et d'infections graves.
- Les conclusions de la méta-analyse en réseau analysée ne peuvent pas être retenues en raison de limites méthodologiques. Aucune donnée ne permet de comparer adéquatement l'efficacité et l'innocuité de l'upadacitinib à celles d'autres traitements pour la maladie de Crohn modérée à grave.
- Les cliniciens mentionnent que l'administration par voie orale pourrait être un avantage de l'upadacitinib pour certains patients.

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

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès sont unanimement d’avis que la valeur thérapeutique de l’upadacitinib est reconnue pour le traitement de la maladie de Crohn modérée à grave.

Motifs de la position unanime

- Les membres reconnaissent que l’upadacitinib est plus efficace qu’un placebo notamment pour induire une rémission clinique et une réponse endoscopique.
- Ils sont d’avis que l’upadacitinib est plus efficace que le placebo au maintien pour l’atteinte d’une rémission clinique, d’une réponse et d’une rémission endoscopique, d’une rémission sans corticostéroïdes et d’un maintien de la rémission. Les données évaluées ne permettent toutefois pas de statuer sur l’efficacité comparative de l’upadacitinib comparativement aux autres traitements inscrits pour la maladie de Crohn, ce qui est déploré par les membres.
- Le profil d’innocuité de l’upadacitinib est acceptable, selon les membres.
- Les membres sont d’avis que l’upadacitinib représente une option de traitement additionnelle qui pourrait répondre au besoin de certains patients atteints de cette maladie, notamment en raison de son administration par voie orale.

JUSTESSE DU PRIX

Les coûts d’acquisition de Rinvoq^{MC} et de ses principaux comparateurs se trouvent dans le tableau suivant.

Coût d’acquisition de Rinvoq^{MC} et de ses principaux comparateurs

Médicament	Posologie considérée ^a	Prix unitaire ^b	Coût d’acquisition du traitement par année ^c
Upadacitinib, Co. L.A. Rinvoq ^{MC}	45 mg 1 fois par jour pour 12 semaines, puis 15 ou 30 mg 1 fois par jour par la suite	46,19 \$/15 mg 74,00 \$/30 mg 101,81 \$/45 mg	1 ^{re} année : 21 531 à 29 346 \$ Années subséquentes : 16 859 à 27 010 \$
COMPARATEURS			
Adalimumab, Sol. Inj. S.C. Versions biosimilaires ^d	160 mg à la semaine 0,80 mg à la semaine 2 et 40 mg à la semaine 4, puis toutes les 2 semaines ^e	471,27 \$/seringue ou stylo de 40 mg/0,4 ou 0,8 ml 942,54 \$/seringue ou stylo de 80 mg/0,4 ou 0,8 ml	1 ^{re} année : 14 138 \$ Années subséquentes : 12 253 \$
Infliximab, Pd. Perf. I.V. Versions biosimilaires ^f	5 mg/kg aux semaines 0, 2 et 6, puis 5 ou 10 mg/kg toutes les 8 semaines ^g	493,00 \$/fiolle de 100 mg	1 ^{re} année : 14 987 à 24 354 \$ Années subséquentes ^h : 12 177 à 24 354 \$
Vedolizumab, Pd. Perf. I.V. Entyvio ^{MC}	300 mg I.V. aux semaines 0, 2 et 6, puis toutes les 8 semaines	3 290,00 \$/fiolle de 300 mg	1 ^{re} année : 26 320 \$

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

			Années subséquentes ^h : 21 385 \$
Vedolizumab, Pd. Perf. I.V. et Sol. Inj. S.C. Entyvio ^{MC}	300 mg I.V. aux semaines 0 et 2, puis 108 mg S.C. toutes les 2 semaines à partir de la semaine 6	822,50 \$/seringue ou stylo de 108 mg/0,68 ml	1 ^{re} année : 25 498 \$ Années subséquentes : 21 385 \$

Co. L.A. : Comprimé longue action; I.V. : Intraveineux; Pd. Perf. I.V. : Poudre pour perfusion intraveineuse; S.C. : Sous-cutanée; Sol. Inj. S.C. : Solution pour injection sous-cutanée.

- a La posologie considérée est celle recommandée dans les monographies de produit ou celle correspondant à l'usage clinique courant.
- b Il s'agit des prix de vente garantis soumis par le fabricant ou de ceux de la *Liste des médicaments* (février 2023).
- c Ce calcul tient compte d'une utilisation en continu et d'une adhésion parfaite au traitement. Ce coût est calculé pour une personne de 76 kg de poids et exclut les pertes de médicament, le cas échéant. Il exclut également le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- d Les versions biosimilaires d'adalimumab inscrites sur la *Liste des médicaments* pour cette indication sont : Abrilada^{MC}, Amgevita^{MC}, Hadlima^{MC}, Hadlima PushTouch^{MC}, Hulio^{MC}, Hyrimoz^{MC}, Idacio^{MC}, Simlandi^{MC} et Yuflyma^{MC}.
- e Notons qu'en pratique clinique, les cliniciens peuvent également utiliser la posologie suivante en période de maintien, si la condition médicale le justifie : 40 mg toutes les semaines à partir de la semaine 12. Dans ces circonstances, les coûts d'acquisition peuvent atteindre 23 564 \$ la 1^{re} année et 24 506 \$ les années subséquentes.
- f Les versions biosimilaires d'infliximab inscrites sur la *Liste des médicaments* pour cette indication sont : Avsola^{MC}, Inflectra^{MC} et Renflexis^{MC}.
- g Notons qu'en pratique clinique, les posologies suivantes, dont certaines ne sont pas approuvées dans la monographie de produit, peuvent être utilisées en période de maintien : 5, 7,5 ou 10 mg/kg toutes les 4, 6 ou 8 semaines. Dans ces circonstances, le coût d'acquisition peut atteindre un maximum de 46 835 \$ la 1^{re} année et 48 708 \$ les années subséquentes.
- h Le coût porte en moyenne sur 6,5 administrations annuelles.

À titre informatif, l'intensification du schéma posologique au-delà de celui recommandé par leur monographie de produit semble être une pratique clinique établie pour la majorité des agents biologiques pour le traitement de la maladie de Crohn. Elle dépend de différents facteurs, notamment de la réponse au traitement. Certaines notes sous le tableau ci-dessus présentent l'impact de cette intensification sur les coûts d'acquisition annuels, et ce, parfois aux frais du RGAM, soit pour l'adalimumab et l'infliximab.

Il convient de mentionner que l'ustekinumab (Stelara^{MC}) a fait l'objet d'une recommandation par l'INESSS pour le traitement de la maladie de Crohn en 2017 ([INESSS 2017](#)); toutefois, le ministre a sursis à sa décision. Puisqu'il n'est pas inscrit sur les listes des médicaments pour cette indication, il ne peut être retenu comme un comparateur pertinent. Par ailleurs, une version biosimilaire d'ustekinumab a fait l'objet d'une recommandation par l'INESSS pour le traitement de la maladie de Crohn ([INESSS 2024](#)); il est actuellement en attente d'une décision par le ministre. Notons également que le risankizumab est présentement en cours d'évaluation à l'INESSS pour cette même indication.

RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le fabricant a soumis une analyse coût-utilité qui a entre autres pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental de l'upadacitinib comparativement à l'adalimumab, à l'infliximab, au vedolizumab ainsi qu'aux traitements standards (aminosalicylates, immunosuppresseurs et corticostéroïdes) pour le traitement de la maladie de Crohn modérée à grave.

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

Selon l'INESSS, cette analyse ne peut être retenue. En effet, les principaux intrants cliniques reposent sur la MAenR précitée, laquelle n'a pas été retenue en raison des limites méthodologiques soulevées précédemment. Ainsi, en l'absence de données robustes comparant l'efficacité et l'innocuité relatives des options thérapeutiques, l'efficacité de l'upadacitinib ne peut être évaluée pour cette indication.

Toutefois, il lui est possible de mettre en évidence certains coûts de traitement liés à l'upadacitinib et à ses comparateurs. Dans ce contexte, leurs coûts sont présentés à titre informatif. Les principaux paramètres considérés dans le calcul des coûts sont les suivants :

- Coût d'acquisition des médicaments : Il a été calculé selon la posologie indiquée dans la monographie de produit et l'usage clinique courant. La posologie de l'usage clinique courant considère l'administration de doses intensifiées dans le cas de l'adalimumab et de l'infliximab. De plus, il est calculé pour un poids moyen de 76 kg, exclut les pertes de médicaments et inclut le coût des services professionnels du pharmacien ainsi que la marge bénéficiaire du grossiste.
- Coût moyen de l'upadacitinib : Le coût moyen de l'upadacitinib est calculé en estimant qu'environ 60 % des patients recevront la dose de 30 mg lors du traitement de maintien, selon l'avis des cliniciens consultés.
- Horizon temporel : Bien que les patients puissent être traités à long terme pour cette condition, un horizon temporel plus court a été retenu (3 ans), puisqu'au-delà de cette période, le différentiel de coût relatif demeure sensiblement le même.
- Coûts indirects : Les coûts de perte de productivité ont été considérés pour les traitements nécessitant une administration par voie intraveineuse. Il est estimé que les patients perdent de 2 à 6 heures de travail afin de recevoir leurs perfusions, selon le traitement reçu. Cette estimation se base notamment sur les durées moyennes de perfusion de chacun des produits ainsi que sur la période d'observation requise après la perfusion, le cas échéant.

L'estimation des coûts de traitement selon la posologie recommandée dans les monographies respectives de chacun des médicaments indique que le coût de traitement sur 3 ans de l'upadacitinib (74 326 \$) est supérieur à celui de l'adalimumab (41 050 \$) et du vedolizumab (70 748 à 71 663 \$). Il se trouve cependant dans l'intervalle de coûts de l'infliximab (46 033 à 81 946 \$). Le différentiel de coût de traitement de l'upadacitinib sur 3 ans est donc de -7 620 \$ en comparaison de l'option la plus coûteuse, et de +33 276 \$ en comparaison de l'option la moins coûteuse.

Cependant, en considérant les intensifications de doses qui peuvent être effectuées en pratique clinique chez certains patients, les coûts de l'adalimumab (76 746 \$) et de l'infliximab (161 456 \$) sur 3 ans seraient supérieurs à celui de l'upadacitinib.

Notons également que ses comparateurs ont fait l'objet d'ententes d'inscription confidentielles pour des produits innovateurs ou génériques ([RAMQ 2023](#)).

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

Malgré les traitements actuellement offerts, il arrive que la maladie demeure active et que le sevrage des corticostéroïdes soit impossible. Il est connu que leur usage, particulièrement s'ils sont prescrits à de fortes doses ou sur une longue période, s'accompagne fréquemment d'effets indésirables et de

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

complications. Parmi les plus sérieuses figure la survenue d'infections sévères et de fractures. Or, l'INESSS est sensible à cette situation et juge que l'arrêt des corticostéroïdes est un objectif important.

Analyse d'impact budgétaire

Les analyses présentées dans cette section ont été effectuées dans l'hypothèse selon laquelle l'upadacitinib aurait une indication de paiement similaire à celles de ses comparateurs présentement inscrits, c'est-à-dire que l'exigence de l'emploi préalable des immunosuppresseurs serait un prérequis à l'emploi de l'upadacitinib (sauf exception). Une recommandation de modification des indications reconnues pour le paiement de l'adalimumab, de l'infliximab et du vedolizumab figure dans le présent rapport au ministre ([INESSS 2024](#)). Cette modification propose notamment le retrait de l'exigence de l'emploi préalable d'un immunosuppresseur. Nous vous invitons donc à vous y référer pour connaître l'impact budgétaire de cette modification d'indications.

Un examen sommaire de l'analyse d'impact budgétaire fournie par le fabricant a été effectué. Au cours de celui-ci, des analyses de sensibilité ont été réalisées sur les valeurs et paramètres ayant une incidence sur la population admissible au traitement, le marché et les parts de marché, ainsi que le coût des traitements et facteurs influençant ce coût. Après cet examen, l'INESSS juge opportun de le poursuivre de manière plus approfondie, puisque les résultats du fabricant suggèrent un impact net supérieur à 10 M\$ sur 3 ans. Comme fixé par les modalités de sa mesure temporaire d'allègement des évaluations scientifiques économiques ([Avis aux fabricants, 2023](#)), il a donc réalisé une analyse d'impact budgétaire.

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

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

Principales hypothèses des analyses d'impact budgétaire

Paramètre	Valeurs (valeurs autres)	
	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre annuel de personnes admissibles au traitement (sur 3 ans)	■, ■ et ■	s. o.
Nombre annuel d'ordonnances standardisées à 30 jours (sur 3 ans)	s. o.	4 931, 10 656 et 14 854 (± 10 %)
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché de l'upadacitinib (sur 3 ans) ^a	■, ■ et ■ %	3, 6 et 9 % (4, 9, 14 %)
Principale provenance de ces parts de marché	Adalimumab, Infliximab et Vedolizumab	Adalimumab, Infliximab et Vedolizumab
COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT		
Coût moyen ^b	Par patient (sur 3 ans)	Par ordonnance standardisée (30 jours)
Upadacitinib	■ \$	2 063 \$ ^c
Adalimumab	■ \$	1 567 \$
Infliximab	■ \$	2 492 \$
Vedolizumab	■ \$	1 955 \$ ^d

s. o. : Sans objet.

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

b Ce coût inclut celui des services professionnels du pharmacien ainsi que la marge bénéficiaire du grossiste.

c Ce coût est calculé en estimant qu'environ 60 % des patients recevront la dose de 30 mg lors du traitement de maintien, selon l'avis des cliniciens consultés.

d Ce coût tient compte de la répartition du marché entre le vedolizumab pour perfusion intraveineuse et celui pour injection sous-cutanée, provenant des statistiques de facturation de la RAMQ du 1^{er} octobre 2022 au 30 septembre 2023.

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

- Population admissible au traitement : Pour son analyse, l'INESSS a préféré recourir aux données de facturation de la RAMQ. À partir de la période du 1^e octobre 2018 au 30 septembre 2023, il a estimé le nombre d'ordonnances standardisées de 30 jours des comparateurs biologiques actuellement inscrits sur la *Liste des médicaments* pour les patients atteints de la maladie de Crohn amorçant un traitement ou changeant de traitement biologique.
- Parts de marché : Selon les cliniciens consultés, l'upadacitinib s'insérera lentement au sein de leur arsenal thérapeutique et n'aura pas d'impact significatif sur l'utilisation des autres agents biologiques actuellement offerts. En effet, il serait employé plus tardivement dans l'algorithme de traitement. Ainsi, les parts de marché de l'upadacitinib ont été revues à la baisse.
- Coût des traitements : Les coûts moyens des ordonnances standardisées ont été calculés à partir des statistiques de facturation de la RAMQ, lesquelles intègrent des ordonnances dont la posologie a été intensifiée.

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

Impacts budgétaires de l'ajout d'une indication reconnue pour le paiement de Rinvoq^{MC} sur les listes de médicaments pour le traitement des patients adultes atteints de la maladie de Crohn modérée à grave

Perspective du budget de la RAMQ		An 1	An 2	An 3	Total
FABRICANT	Nombre de personnes	■	■	■	■
	Impact brut ^{a,b}	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
	Impact net ^b	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
INESSS	Nombre d'ordonnances	148	639	1 337	2 124
	Impact brut ^{a,c}	296 352 \$	1 280 845 \$	2 678 164 \$	4 255 361 \$
	Impact net ^b	9 407 \$	32 730 \$	63 512 \$	105 649 \$
	Analyses de sensibilité déterministes		Scénario inférieur ^d		-203 468 \$
			Scénario supérieur ^e		732 545 \$

- a À des fins de simplification, ces coûts sont présumés entièrement assumés par la RAMQ, alors que dans les faits, certaines catégories de bénéficiaire en assument une partie par le biais d'une franchise et une coassurance. Également, les établissements de santé peuvent aussi en assumer une partie à l'amorce du traitement ou lors d'une hospitalisation.
- b Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- c Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- d Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une réduction de 10 % du nombre d'ordonnances standardisées associées aux patients débutant un traitement et d'une proportion réduite de patients recevant une dose de 30 mg d'upadacitinib lors du traitement de maintien (40 %).
- e Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation de 10 % du nombre d'ordonnances standardisées associées aux patients commençant un traitement, d'une proportion augmentée de patients recevant une dose de 30 mg d'upadacitinib lors du traitement de maintien (80 %), puis d'une augmentation des parts de marché de l'upadacitinib (4, 9 et 14 % sur 3 ans).

Notons également que certains patients reçoivent actuellement l'ustekinumab (Stelara^{MC}) par la mesure du patient d'exception de la RAMQ. Spécifiquement pour le traitement de la maladie de Crohn, il est attendu qu'environ 108 nouveaux patients reçoivent l'ustekinumab par année. Ainsi, en assumant que ce nombre de nouvelles demandes se perpétuerait dans le temps, et en considérant que les patients qui recevraient normalement Stelara^{MC} se verraient plutôt offrir l'upadacitinib, des économies d'environ 254 000 \$ sur 3 ans seraient engendrées par l'ajout d'une indication reconnue pour le paiement de l'upadacitinib. Cette estimation est toutefois incertaine, puisqu'elle ne tient pas compte de l'inscription potentielle sur les listes d'un médicament biosimilaire d'ustekinumab, ainsi que du risankizumab, qui est présentement en cours d'évaluation à l'INESSS. Advenant leur inscription, la répercussion sur l'impact budgétaire net estimé est inconnue par l'Institut.

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

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

Valeur thérapeutique

- Il existe un besoin de nouvelles options thérapeutiques efficaces, bien tolérées et qui s'administrent par voie orale.
- L'upadacitinib est plus efficace que le placebo pour induire une rémission clinique définie par le score SF/APS et par le score CDAI, une réponse clinique ainsi qu'une réponse endoscopique. Au maintien, il est notamment plus efficace que le placebo pour la rémission clinique définie par le

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

score SF/APS et par le score CDAI, la réponse et la rémission endoscopique ainsi que la rémission sans corticostéroïdes. Ces résultats sont jugés cliniquement significatifs par les cliniciens consultés.

- Les données d'innocuité indiquent un profil acceptable. Il est à noter que la monographie de produit contient des mises en garde et précautions importantes liées au profil d'innocuité.
- Les données évaluées ne permettent pas de statuer sur l'efficacité comparative de l'upadacitinib comparativement aux autres traitements inscrits pour la maladie de Crohn modérée à grave.

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

- Le coût d'acquisition annuel de l'upadacitinib varie de 21 531 à 29 346 \$ la 1^{re} année, puis de 16 859 à 27 010 \$ les années subséquentes. Il se situe globalement dans les intervalles de coûts d'acquisition de ses comparateurs.
- En l'absence de données robustes comparant l'efficacité et l'innocuité relative entre les options thérapeutiques inscrites, l'efficacité de l'upadacitinib ne peut être évaluée pour cette indication.
- À défaut de données cliniques comparatives robustes, les coûts de traitement sur 3 ans de l'upadacitinib et de ses principaux comparateurs sont présentés. Il en ressort que, sur 3 ans et selon la posologie recommandée dans les monographies respectives de chacun des médicaments, le coût de traitement de l'upadacitinib est supérieur à celui de l'adalimumab et du vedolizumab, mais il se trouve dans l'intervalle de coûts de l'infliximab (différentiel de - 7 620 à +33 276 \$). Néanmoins, son coût est inférieur à celui de l'adalimumab et de l'infliximab lorsque les posologies intensifiées utilisées en pratique clinique sont considérées.

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

- Des coûts d'environ 106 000 \$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ au cours des 3 premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue à l'upadacitinib pour le traitement de la maladie de Crohn. Ces estimations reposent sur l'hypothèse selon laquelle 2 124 ordonnances standardisées seraient remboursées au cours de ces années.

Délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi

Les membres du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès sont unanimement d'avis d'ajouter une indication reconnue à Rinvoq^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de la maladie de Crohn modérée à grave.

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

Motifs de la position unanime

- Les membres considèrent que l'upadacitinib est plus efficace que le placebo pour induire une réponse et une rémission clinique ainsi qu'une réponse endoscopique. Au maintien, il est plus efficace que le placebo pour permettre notamment une rémission clinique, une réponse et une rémission endoscopique et une rémission sans corticostéroïdes. Les données évaluées ne permettent toutefois pas de statuer sur l'efficacité comparative de l'upadacitinib comparativement aux autres traitements inscrits pour la maladie de Crohn, ce qui est déploré par les membres.
- Le profil d'innocuité de l'upadacitinib est acceptable, selon les membres.

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

- Les membres considèrent que l'upadacitinib représente une option de traitement additionnelle qui pourrait répondre au besoin de certains patients atteints de la maladie de Crohn, notamment en raison de son administration par voie orale.
- Les données comparatives évaluées ne permettent pas de statuer sur l'efficacité de l'upadacitinib ni de déterminer si ses coûts importants sont justifiés. Les membres sont sensibles à l'absence de démonstration de bénéfices incrémentaux par rapport aux comparateurs pertinents. Ainsi, bien que l'impact budgétaire soit jugé modéré, ils estiment qu'une atténuation du fardeau est requise, et ce, de façon que le coût de l'upadacitinib ne soit pas supérieur à celui de l'option la moins coûteuse.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement de Rinvoq^{MC} pour le traitement de la maladie de Crohn modérée à grave constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation était encadrée par une indication reconnue pour le paiement et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Le risankizumab (Skyrizi^{MC}), agent biologique qui se lie à la sous-unité p19 de l'interleukine-23 (IL-23), est présentement évalué pour la maladie de Crohn. La recommandation concernant ce médicament figure dans le présent rapport au ministre ([INESSS 2024](#)).
- Une version biosimilaire de l'ustekinumab a fait l'objet d'un envoi au ministre en février 2024 ([INESSS 2024](#)) et est présentement dans l'attente d'une décision de ce dernier. Les coûts d'acquisition annuels de ce médicament biosimilaire, selon les prix de vente garantis soumis par le fabricant, varient de ■ à ■ \$ la 1^{re} année, puis de ■ à ■ \$ les années subséquentes.
- Dans un souci de cohérence avec l'indication de paiement proposée ci-dessus pour l'upadacitinib dans la maladie de Crohn, l'INESSS recommande au ministre de modifier les indications reconnues des agents biologiques inscrits sur les listes des médicaments pour le traitement de la maladie de Crohn modérée à grave, afin de procéder au retrait de l'exigence d'un usage préalable de corticostéroïdes et d'immunosuppresseurs. Cette recommandation figure dans le présent rapport au ministre ([INESSS 2024](#)).
- À titre de rappel, l'INESSS a publié en mai 2022 un état des connaissances portant sur la pertinence de l'exigence de l'essai préalable d'un immunosuppresseur dans les indications de paiement des médicaments biologiques, notamment en gastroentérologie ([INESSS 2022](#)). De plus, l'INESSS a publié en mars 2023 un avis de modification d'indication reconnue pour les agents indiqués pour le traitement de la colite ulcéreuse modérée à grave ([INESSS 2023](#)), dans lequel il a recommandé au ministre le retrait de l'exigence d'un usage préalable de corticostéroïdes et d'immunosuppresseurs. Le ministre a accepté la recommandation de l'INESSS de modifications des indications de paiement.

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

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)**. Pertinence de l'exigence d'un essai préalable avec un immunosuppresseur dans les indications de paiement des médicaments biologiques - gastroentérologie et dermatologie. Québec. Qc :INESSS;2022. Disponible à : www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Usage_optimal/INESSS_Immunosuppresseur_EC.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)**. Rinvog^{MC} – Colite ulcéreuse. Québec. Qc :INESSS;2023. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Novembre_2023/Rinvog_CU_2023_10.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)**. Stelara^{MC} – Maladie de Crohn. Québec. Qc :INESSS;2017. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Octobre_2017/Stelara_2017_10.pdf
- **Gregor JC, McDonald JW, Klar N, et coll.** An evaluation of utility measurement in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 1997;3(4):265-76.
- **Kaplan GG, Bernstein CN, Coward S, et coll.** The impact of inflammatory bowel disease in Canada 2018: Epidemiology. *J Can Assoc Gastroenterol* 2019;2(Suppl 1): S6-S16
- **Loftus EV, Panés J, Lacerda AP, et coll.** Upadacitinib induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2023 25;388(21):1966-80.

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

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

SKYRIZI^{MC}

Maladie de Crohn

Avis transmis au ministre en mars 2024

Marque de commerce : Skyrizi

Dénomination commune : Risankizumab

Fabricant : AbbVie

Formes : Solution pour injection sous-cutanée (mini-doseur) et solution pour perfusion intraveineuse

Teneurs : 150 mg/ml (2,4 ml) et 60 mg/ml (10 ml)

Inscription – Avec conditions

Information pour le lecteur

La présente évaluation pour le traitement de la maladie de Crohn modérée à grave présente une indication reconnue pour le paiement différente de celles qui ont été recommandées antérieurement par l'INESSS pour les médicaments inscrits sur les listes, tels l'adalimumab, l'infliximab, et le vedolizumab. Une recommandation de modification des indications reconnues de ces médicaments est publiée dans le présent Avis au ministre ([INESSS 2024](#)).

Au moment de l'évaluation, l'ustekinumab n'était pas inscrit sur les listes pour le traitement de la maladie de Crohn. Lors du moment de l'envoi du présent avis, l'INESSS a été avisé de l'inscription d'un biosimilaire de l'ustekinumab (Wezlana^{MC}) indiqué pour la maladie de Crohn sur les listes des médicaments pour la mise à jour de mars 2024.

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'ajouter une indication reconnue à Skyrizi^{MC} et d'inscrire la solution pour injection sous-cutanée (mini-doseur) à la teneur de 150 mg/ml (2,4 ml) ainsi que la solution pour perfusion intraveineuse sur les listes des médicaments pour le traitement de la maladie de Crohn modérée à grave, si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

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

Indication reconnue pour le paiement

- ◆ pour le traitement des adultes atteints de la maladie de Crohn modérée à grave.

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

Lors d'une demande pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique.

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

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

Les autorisations pour la forme sous-cutanée de risankizumab sont données à raison d'une dose maximale de 360 mg toutes les 8 semaines.

Évaluation

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

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le risankizumab est un anticorps monoclonal humanisé qui se lie à la sous-unité p19 de l'interleukine-23 (IL-23) et inhibe l'interaction avec son récepteur. Il est indiqué pour « pour le traitement de la maladie de Crohn modérément à fortement évolutive chez les adultes qui n'ont pas répondu de façon satisfaisante, qui présentent une intolérance ou qui sont dépendants aux corticostéroïdes, ou qui n'ont pas répondu de façon satisfaisante, qui présentent une intolérance ou qui ont cessé de répondre aux immunomodulateurs ou aux médicaments biologiques ». Le risankizumab s'administre à raison de 600 mg par perfusion intraveineuse aux semaines 0, 4 et 8, puis de 360 mg par voie sous-cutanée à la semaine 12, et toutes les 8 semaines par la suite.

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la 1^{re} évaluation de Skyrizi^{MC} par l'INESSS pour cette indication.

À titre informatif, le risankizumab est présentement inscrit sur les listes des médicaments pour le traitement des personnes atteintes d'une forme modérée à grave de psoriasis en plaques chronique.

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

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

L'incidence et la prévalence des maladies inflammatoires de l'intestin (MII) au Canada sont parmi les plus élevées au monde. Leur prévalence a été estimée à 0,7 % en 2008 dans la population canadienne. Au Québec, l'incidence de la maladie de Crohn de 2001 à 2008 a été estimée à 16,6 par 100 000 personnes (Kaplan 2019).

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire chronique qui peut affecter l'intestin grêle, notamment l'iléon, le gros intestin ou toute autre partie du tractus gastro-intestinal. Elle évolue habituellement par poussées entrecoupées de périodes de rémission plus ou moins longues. La présentation clinique de la maladie se traduit notamment par une perte d'appétit, une perte de poids, des douleurs abdominales et des diarrhées qui peuvent être accompagnées de saignements. En plus des symptômes intestinaux, les patients atteints de maladie de Crohn peuvent présenter des manifestations extra-intestinales telles que les arthropathies périphériques, la spondylite ankylosante, l'érythème noueux ou l'uvéïte. Son traitement a pour objectif de réduire l'inflammation, d'induire et de maintenir une rémission clinique ainsi que d'atteindre une réponse et une rémission endoscopique.

Présentement, les patients atteints d'une maladie de Crohn modérée à grave toujours active malgré un traitement par des corticostéroïdes et des immunosuppresseurs, à moins d'intolérance importante ou de contre-indication, peuvent recevoir des agents biologiques tels que l'adalimumab (versions biosimilaires), l'infliximab (versions biosimilaires) et le vedolizumab (Entyvio^{MC}). De plus, l'ustekinumab (Stelara^{MC}), un autre agent biologique, a fait l'objet d'un avis d'inscription selon certaines conditions par l'INESSS en octobre 2017 ([INESSS 2017](#)); toutefois, le ministre a sursis à sa décision. Wezlana^{MC}, une version biosimilaire de celui-ci (INESSS 2024) a également fait l'objet d'une recommandation d'inscription et il est présentement en attente de la décision du ministre. L'ustekinumab est présentement utilisé par des patients dans le cadre de la mesure du patient d'exception.

Besoin de santé

Certains patients peuvent ne pas répondre ou avoir une perte de réponse au fil du temps avec les agents actuellement offerts pour le traitement de la maladie de Crohn. Il existe un besoin de nouvelles options thérapeutiques efficaces et bien tolérées. De plus, un besoin est présent en ce qui concerne des thérapies qui s'administrent par voie orale.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, les études d'induction ADVANCE et MOTIVATE (D'Haens 2022), l'étude de maintien FORTIFY (Ferrante 2022) ainsi qu'une publication présentant des données supplémentaires de cette dernière Peyrin-Biroulet (2023a) sont retenus pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. De plus, l'INESSS a apprécié un manuscrit non publié et un abrégé (Peyrin-Biroulet 2023b) de l'étude SEQUENCE, une comparaison indirecte (Dubinsky 2023) et une méta-analyse en réseau non publiée, soumise par le fabricant.

Études ADVANCE et MOTIVATE

Il s'agit d'études de phase III, multicentriques, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlées par placebo d'une durée de 12 semaines. Elles ont pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du risankizumab comme traitement d'induction chez des patients âgés de 16 à 80 ans, atteints d'une maladie de Crohn

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

modérée à grave. Pour être inclus, les patients devaient avoir un score CDAI de 220 à 450 points, une fréquence quotidienne moyenne des selles ≥ 4 ou un score quotidien moyen de douleur abdominale ≥ 2 , ainsi qu'un score *Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease* (SES-CD) ≥ 6 ou ≥ 4 pour ce qui était des patients ayant une atteinte iléale isolée, à l'exception de la composante concernant la sténose. Pour participer à l'étude ADVANCE, les patients devaient également avoir eu une réponse inadéquate ou une intolérance à au moins 1 traitement standard (aminosalicylates, corticostéroïdes, immunomodulateurs) ou à un agent biologique, alors que pour l'étude MOTIVATE, ils devaient avoir eu une réponse inadéquate ou une intolérance à au moins 1 agent biologique. Les patients pouvaient recevoir, à certaines conditions, des aminosalicylates, des immunosuppresseurs et des corticostéroïdes oraux. Les participants ont été répartis selon le ratio 2:2:1 dans l'étude ADVANCE et le ratio 1:1:1 dans l'étude MOTIVATE, pour recevoir, par voie intraveineuse, soit 600 ou 1 200 mg de risankizumab ou un placebo toutes les 4 semaines (semaines 0, 4 et 8). La répartition aléatoire a été réalisée avec stratification selon l'usage ou non à l'inclusion de corticostéroïdes, la gravité de la maladie à l'endoscopie et le nombre d'échecs d'agents biologiques (0, 1 ou > 1 pour ADVANCE et 1 ou > 1 pour MOTIVATE).

Les coparamètres d'évaluation principaux sont la rémission clinique définie par le score *Stool Frequency/Abdominal Pain Score* (SF/APS) et la réponse endoscopique à la semaine 12. La rémission clinique définie par le score SF/APS correspond à une fréquence quotidienne moyenne de selles très molles ou liquides $\leq 2,8$ et à un score moyen quotidien de douleur abdominale ≤ 1 . Ces 2 valeurs ne doivent pas être plus élevées qu'à l'inclusion. La réponse endoscopique est définie par une diminution du score *Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease* (SES-CD) de plus de 50 % par rapport à la valeur initiale ou une diminution d'au moins 2 points par rapport à la valeur initiale pour les patients ayant un score SES-CD de 4 à l'inclusion. Les paramètres principaux et secondaires clés ont été analysés par approche séquentielle hiérarchique. Les principaux résultats, obtenus sur la population en intention de traiter, sont présentés dans le tableau suivant. Il est à noter que les résultats du groupe recevant le risankizumab 1 200 mg ne sont pas présentés, puisque cette teneur n'est pas approuvée par Santé Canada.

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

Principaux résultats d'efficacité des études d'induction ADVANCE et MOTIVATE (D'Haens 2022)

Paramètre d'évaluation à la semaine 12 ^a	ADVANCE			MOTIVATE		
	Risankizumab ^b (n = 336)	Placebo (n = 175)	Valeur p	Risankizumab ^b (n = 191)	Placebo (n = 187)	Valeur p
Rémission clinique définie par le score SF/APS ^c	43 %	22 %	p < 0,0001	35 %	19 %	p = 0,0007
Réponse endoscopique ^d	40 %	12 %	p < 0,0001	29 %	11 %	p < 0,0001
Rémission clinique définie par le score CDAI ^e	45 %	25 %	p < 0,0001	42 %	20 %	p < 0,0001
Réponse clinique définie par le score CDAI ^f	60 %	37 %	p < 0,0001	60 %	30 %	p < 0,0001

a Résultats exprimés en pourcentage de patients.

b Le risankizumab est administré par voie intraveineuse à raison de 600 mg aux semaines 0,4 et 8.

c La rémission clinique définie par le score *Stool Frequency/Abdominal Pain Score* (SF/APS) correspond à une fréquence quotidienne moyenne de selles très molles ou liquides $\leq 2,8$ et à un score moyen quotidien de douleur abdominale ≤ 1 . Ces 2 valeurs ne doivent pas être plus élevées qu'à l'inclusion.

d La réponse endoscopique est définie par une diminution du score *Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease* (SES-CD) de plus de 50 % par rapport à la valeur initiale ou une diminution d'au moins 2 points par rapport à la valeur initiale pour les patients ayant un score SES-CD de 4 à l'inclusion.

e La rémission clinique définie par le score *Crohn's Disease Activity Index* (CDAI) correspond à un score de 150 points ou moins.

f La réponse clinique est définie par une diminution du score CDAI d'au moins 100 points par rapport à la valeur initiale.

Étude FORTIFY

Cet essai a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du risankizumab comme traitement de maintien chez des patients atteints de maladie de Crohn modérée à grave. Les participants devaient avoir reçu du risankizumab au cours des études ADVANCE ou MOTIVATE et avoir obtenu une réponse clinique à la semaine 12. Ils ont été répartis selon le ratio 1:1:1 pour recevoir, par voie sous-cutanée toutes les 8 semaines, 180 ou 360 mg de risankizumab ou un placebo jusqu'à la semaine 52. La stratification a été effectuée selon l'atteinte ou non d'une réponse endoscopique et d'une rémission clinique définie par le score SF/APS après la période d'induction ainsi que selon la dose de risankizumab à la fin de la période d'induction (1 200 mg ou 600 mg). Les coparamètres d'évaluation principaux sont la rémission clinique définie par le score SF/APS et la réponse endoscopique à la semaine 52. Les paramètres principaux et secondaires clés ont été analysés par approche séquentielle hiérarchique. Les principaux résultats, obtenus sur la population en intention de traiter, sont présentés dans le tableau suivant. Il est à noter que les résultats du groupe recevant le risankizumab 180 mg ne sont pas présentés, puisque cette teneur n'est pas approuvée par Santé Canada.

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

Principaux résultats d'efficacité de l'étude de maintien FORTIFY (Ferrante 2022)

Paramètre d'évaluation à la semaine 52 ^a	Risankizumab ^b (n = 141)	Placebo (n = 164)	Valeur p
Rémission clinique définie par le score SF/APS ^c	52 %	40 %	p = 0,0037
Réponse endoscopique ^d	47 %	22 %	p < 0,0001
Rémission clinique définie par le score CDAI ^e	52 %	41 %	p = 0,0054 ^f
Rémission endoscopique ^e	39 %	13 %	p < 0,0001 ^f
Maintien de la rémission clinique définie par le score SF/APS ^h	(n = 72) 69 %	(n = 91) 51 %	p = 0,0046 ^f

a Résultats exprimés en pourcentage de patients.

b Risankizumab 360 mg par voie sous-cutanée toutes les 8 semaines (après avoir reçu les doses d'induction).

c La rémission clinique définie par le score *Stool Frequency/Abdominal Pain Score* (SF/APS) correspond à une fréquence quotidienne moyenne de selles très molles ou liquides $\leq 2,8$ et à un score moyen quotidien de douleur abdominale ≤ 1 . Ces valeurs ne doivent pas être plus élevées qu'à l'inclusion.

d La réponse endoscopique est définie par une diminution de plus de 50 % du score *Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease* (SES-CD) par rapport à la valeur initiale ou une diminution d'au moins 2 points pour les patients ayant une maladie iléale isolée à l'inclusion et un score SES-CD de 4.

e La rémission clinique définie par le score *Crohn's Disease Activity Index* (CDAI) correspond à un score de 150 points ou moins.

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

g La rémission endoscopique est définie par l'atteinte d'un score SES-CD ≤ 4 points, combiné à une diminution ≥ 2 points par rapport à la valeur initiale et aucun sous-score > 1 point.

h Le maintien de la rémission est défini par l'atteinte d'une rémission clinique établie par le score SF/APS chez les patients qui avaient atteint une rémission clinique à la fin des études d'induction.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de la validité interne des études ADVANCE, MOTIVATE et FORTIFY sont les suivants :

- Ces études sont de bonne qualité méthodologique.
- Les patients sont globalement bien répartis entre les groupes et les facteurs de stratification sont pertinents, notamment celui concernant le nombre d'échecs antérieurs d'agents biologiques.
- Les durées des études sont appropriées et similaires à celles d'autres études d'induction et de maintien pour cette maladie.
- Les paramètres d'évaluation principaux et secondaires sont adéquats. La rémission clinique établie selon la fréquence des selles et les douleurs abdominales, ainsi que la réponse endoscopique sont des coparamètres principaux pertinents. En effet, la fréquence des selles et les douleurs abdominales sont parmi les symptômes les plus fréquents des patients, alors que l'endoscopie permet une évaluation objective de la maladie. L'amélioration de la maladie à l'endoscopie est d'ailleurs un des objectifs importants du traitement en pratique clinique.
- Dans les groupes risankizumab et placebo, respectivement, le pourcentage de patients ayant terminé l'étude d'induction ADVANCE est de 95 et 86 %; pour MOTIVATE, il est de 97 et 86 %. Pour ce qui est de l'étude de maintien, environ 88 % des patients recevant le risankizumab 360 mg de même que ceux recevant le placebo l'ont terminée.

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

- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. À l'inclusion, dans les 2 études d'induction, près de la moitié des patients avaient une atteinte iléo-colique.

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

Approximativement 32 % des patients recevaient des corticostéroïdes systémiques et 58 % des patients de l'étude ADVANCE avaient subi l'échec antérieur d'au moins 1 agent biologique, comparativement à 100 % de ceux de l'étude MOTIVATE. Parmi ces derniers, 53 % avaient connu l'échec de plus de 1 agent.

- De façon générale, les cliniciens consultés sont d'avis que la population étudiée représente bien celle atteinte de la maladie de Crohn modérée à grave qui serait traitée au Québec.
- Le choix d'un placebo comme comparateur n'est pas approprié considérant que des agents biologiques sont offerts depuis plusieurs années aux patients atteints de maladie de Crohn modérée à grave.

Les résultats démontrent que le risankizumab est plus efficace que le placebo pour induire une rémission définie par le score SF/APS et une réponse endoscopique. De plus, il induit une réponse et une rémission clinique définie par le score CDAI plus fréquemment que le placebo. Comme traitement de maintien, le risankizumab s'est avéré plus efficace que le placebo pour l'atteinte d'une rémission définie par le score SF/APS et d'une réponse endoscopique. Les différents paramètres secondaires, exploratoires en raison de l'analyse séquentielle préétablie, indiquent qu'il se distinguerait également du placebo pour ce qui est de l'atteinte d'une rémission clinique définie par le score CDAI, d'une rémission endoscopique et du maintien de la rémission clinique définie par le score SF/APS. Par ailleurs, des données non publiées suggèrent que le risankizumab [REDACTED] du placebo concernant la rémission sans corticostéroïdes [REDACTED]. Il est à noter que [REDACTED].

Des analyses de sous-groupe exploratoires ont été réalisées selon l'usage antérieur d'agents biologiques. Leurs résultats non publiés suggèrent que le risankizumab [REDACTED] du placebo pour l'atteinte d'une rémission clinique et d'une réponse endoscopique tant comme traitement d'induction que comme traitement de maintien, et ce, que les patients aient connu ou non l'échec d'agents biologiques antérieurement. [REDACTED]

Il est toutefois à noter [REDACTED].

Par ailleurs, la qualité de vie a été évaluée à partir du questionnaire *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* (IBDQ). Les résultats non publiés suggèrent que le risankizumab [REDACTED] du placebo en ce qui concerne la variation du score à ce questionnaire. Cependant, des données de qualité de vie supplémentaires sont présentées dans la publication de Peyrin-Biroulet (2023). Les résultats suggèrent que le pourcentage de patients qui atteint une réponse et une rémission déterminées par le questionnaire IBDQ est plus élevé chez ceux ayant reçu le risankizumab comparativement au placebo.

Innocuité

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés concernant le risankizumab aux teneurs approuvées dans les études d'induction ou dans l'étude de maintien sont notamment les nasopharyngites (4 à 9 %), l'arthralgie (4 à 9 %), les céphalées (5 à 6 %), les nausées (2 à 5 %), les douleurs abdominales (2 à 5 %), l'anémie (2 à 4 %) et les réactions au site d'injection (1 à 6 %). Durant ces études, la fréquence des

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

effets indésirables ayant conduit à l'abandon du traitement, des effets indésirables graves et des infections graves est similaire ou numériquement inférieure à celle concernant le placebo.

Étude SEQUENCE

Il s'agit d'une étude de phase IIIb, multicentrique, à répartition aléatoire, à devis ouvert et contrôlé par traitement actif d'une durée de 48 semaines. Elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du risankizumab à celles de l'ustekinumab, chez des adultes atteints d'une maladie de Crohn modérée à grave et ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance à au moins 1 anti-TNF α . Pour être inclus, les patients devaient avoir un score CDAI de 220 à 450 points, une fréquence quotidienne moyenne des selles ≥ 4 ou un score moyen quotidien de douleur abdominale ≥ 2 , ainsi qu'un score SES-CD ≥ 6 ou ≥ 4 pour ce qui était des patients ayant une atteinte iléale isolée, à l'exception de la composante concernant la sténose. Les patients ont été répartis selon le ratio 1 :1 pour recevoir 1 des 2 traitements suivants :

- 600 mg de risankizumab par voie intraveineuse aux semaines 0, 4, 8, puis 360 mg par voie sous-cutanée toutes les 8 semaines à partir de la semaine 12,
- 1 dose unique d'ustekinumab par voie intraveineuse, déterminée selon le poids du patient, puis 90 mg par voie sous-cutanée toutes les 8 semaines à partir de la semaine 8.

La répartition aléatoire a été réalisée avec stratification selon le nombre d'échecs des anti-TNF α (1 ou > 1) et selon l'usage ou non de corticostéroïdes à l'inclusion. L'étude comporte 2 paramètres d'évaluation principaux, testés de façon séquentielle. Tout d'abord, la non-infériorité du risankizumab par rapport à l'ustekinumab pour l'atteinte d'une rémission clinique définie par le score CDAI à la semaine 24 est évaluée. Ensuite, la supériorité du risankizumab par rapport à l'ustekinumab pour la rémission endoscopique à la semaine 48 est analysée. La rémission clinique est définie par l'atteinte d'un score CDAI de 150 points ou moins. La non-infériorité est démontrée si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence entre le pourcentage de patients ayant atteint une rémission clinique dans les groupes risankizumab et ustekinumab est de -10 % ou plus. Cette analyse de non-infériorité est effectuée lorsque 50 % des participants ont complété la visite de la semaine 24 ou terminé leur participation à l'étude. Pour ce qui est de la rémission endoscopique, elle est définie par l'atteinte d'un score SES-CD ≤ 4 points combiné à une diminution ≥ 2 points par rapport à la valeur initiale et à l'absence de sous-score > 1 point. Les paramètres secondaires clés ont été analysés selon une approche séquentielle hiérarchique et évaluent la supériorité du risankizumab par rapport à l'ustekinumab. Les analyses de supériorité ont été effectuées sur la population en intention de traiter. Les principaux résultats sont présentés dans le tableau suivant :

Principaux résultats d'efficacité de l'étude de SEQUENCE (Manuscrit non publié, Peyrin-Biroulet 2023)

Paramètre d'évaluation ^a	Risankizumab ^b (n = 255)	Ustekinumab ^c (n = 265)	Différence ajustée (IC 95 %) Valeur p
ANALYSE DE NON-INFÉRIORITÉ			
Rémission clinique définie par le score CDAI ^d à la semaine 24 ^e	(n = 128) 58,6 %	(n = 137) 39,5 %	18,4 % (6,6 à 30,3) s. o.
ANALYSE DE SUPÉRIORITÉ			
Rémission endoscopique ^f à la semaine 48	31,8 %	16,2 %	15,6 % (8,4 à 22,9) p < 0,0001

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

Rémission clinique définie par le score CDAI ^d à la semaine 48	60,8 %	40,8 %	19,7 % (11,3 à 28,1) p < 0,0001
Réponse endoscopique ^e à la semaine 24	45,2 %	26,4 %	18,9 % (10,9 à 26,9) p < 0,0001
Rémission clinique définie par le score CDAI sans corticostéroïdes ^h à la semaine 48	60,8 %	40,4 %	20,1 % (11,7 à 28,4) p < 0,0001 ^f
Rémission endoscopique sans corticostéroïdes ⁱ à la semaine 48 ⁱ	31,4 %	15,5 %	15,9 % (8,8 à 23,1) p < 0,0001 ^f
Rémission clinique à la semaine 48, définie par le score SF/APS ^j	58,4 %	36,6 %	21,4 % (13,1 à 29,7) p < 0,0001 ^k
Rémission clinique ^d à la semaine 24 (population totale)	59,6 %	42,6 %	16,4 % (8,0 à 24,8) p = 0,0001 ^k

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; s. o. : Sans objet.

a Résultats exprimés en pourcentage de patients.

b Le risankizumab est administré par voie intraveineuse à raison de 600 mg aux semaines 0,4 et 8, puis par voie sous-cutanée à raison de 360 mg toutes les 8 semaines à partir de la semaine 12.

c L'ustekinumab est administré par voie intraveineuse à raison de 1 dose unique déterminée selon le poids, puis par voie sous-cutanée à raison de 90 mg toutes les 8 semaines à partir de la semaine 8.

d La rémission clinique définie par le score *Crohn's Disease Activity Index* (CDAI) est établie par un score de 150 points ou moins.

e L'analyse de la non-infériorité a été effectuée lorsque 50 % des patients avaient passé la visite de la semaine 24 ou terminé la participation à l'étude. Si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence entre le risankizumab et l'ustekinumab est plus grande que -10 %, la non-infériorité est démontrée.

f La rémission endoscopique est définie par l'atteinte d'un score SES-CD ≤ 4 points combiné à une diminution ≥ 2 points par rapport à la valeur initiale et à l'absence de sous-score > 1 point.

g La réponse endoscopique est définie par une diminution de plus de 50 % du score SES-CD par rapport à la valeur initiale ou une diminution d'au moins 2 points pour les patients ayant une maladie iléale isolée à l'inclusion et un score de SES-CD de 4.

h La rémission clinique définie par le score CDAI sans corticostéroïdes est établie par l'atteinte d'une rémission clinique déterminée par le score CDAI sans usage de corticostéroïdes à la visite correspondante.

i La rémission endoscopique sans corticostéroïdes est définie par l'atteinte d'une rémission endoscopique sans usage de corticostéroïdes à la visite correspondante.

j La rémission clinique définie par le score *Stool Frequency/Abdominal Pain Score* (SF/APS) correspond à une fréquence quotidienne moyenne de selles très molles ou liquides ≤ 2,8 et à un score moyen quotidien de douleur abdominale ≤ 1. Ces valeurs ne doivent pas être plus élevées qu'à l'inclusion.

k L'analyse statistique est exploratoire.

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

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique.
- Les patients sont globalement bien répartis entre les groupes et les facteurs de stratification sont pertinents, notamment celui concernant le nombre d'échecs antérieurs d'agents biologiques.
- La durée de l'étude est acceptable pour permettre de comparer les 2 traitements.
- Les paramètres d'évaluation principaux et secondaires sont adéquats. La combinaison de la rémission clinique et de la rémission endoscopique comme coparamètres principaux est pertinente, puisque les paramètres endoscopiques permettent une évaluation plus objective de la maladie.

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

L'amélioration de la maladie à l'endoscopie est un des objectifs importants du traitement en pratique clinique.

- Dans le groupe risankizumab, 90 % des patients ont terminé l'étude, comparativement à 73 % dans le groupe ustekinumab.
- Le plan statistique est adéquat pour apprécier les paramètres d'évaluation considérés comme cliniquement importants.

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

- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. À l'inclusion, 43 % des patients avaient une atteinte iléo-colique. Approximativement le quart des patients recevait des corticostéroïdes systémiques et 23 % des patients avaient subi l'échec antérieur de plus d'un anti-TNF α .
- En général, la population étudiée représente bien celle qui est atteinte de maladie de Crohn modérée à grave ayant déjà reçu un anti-TNF α et qui serait traitée au Québec.
- Le choix de l'ustekinumab comme comparateur est pertinent. Bien qu'il ne s'agisse pas d'un traitement actuellement inscrit sur les listes des médicaments pour la maladie de Crohn, sa valeur thérapeutique a été reconnue par l'INESSS pour cette condition et il est utilisé par certains patients dans le cadre de la mesure de patient d'exception de la RAMQ.

Les résultats montrent que le risankizumab est non inférieur à l'ustekinumab pour l'atteinte d'une rémission clinique définie par le score CDAI à la semaine 24. Une analyse *post hoc* suggère qu'il serait supérieur à l'ustekinumab pour ce même paramètre lorsqu'il est évalué sur la population totale en intention de traiter. De plus, le risankizumab est supérieur à l'ustekinumab à 48 semaines pour l'atteinte d'une rémission endoscopique, d'une rémission clinique définie par le score CDAI et le score SF/APS, ainsi que pour l'atteinte d'une rémission clinique sans corticostéroïdes et d'une rémission endoscopique sans corticostéroïdes. Le risankizumab est également plus efficace que l'ustekinumab sur le paramètre évaluant la réponse endoscopique à la semaine 24.

En ce qui concerne l'innocuité, les effets indésirables le plus fréquemment rapportés concernant le risankizumab et l'ustekinumab, respectivement, étaient notamment les nasopharyngites (■ contre ■ %), l'arthralgie (■ contre ■ %), les céphalées (■ contre ■ %), les infections des voies respiratoires supérieures (■ contre ■ %) et les événements hépatiques (■ contre ■ %). Les réactions au site d'injection étaient rapportées chez environ ■ % des patients des 2 groupes. La fréquence des effets indésirables ayant conduit à l'abandon du traitement, des effets indésirables graves ainsi que des infections graves était similaire ou numériquement inférieure avec le risankizumab comparativement à l'ustekinumab.

Par ailleurs, une comparaison indirecte comparant également le risankizumab à l'ustekinumab a été répertoriée par l'INESSS (Dubrinsky). Considérant que l'étude SEQUENCE fournit des données directes plus robustes entre ces 2 thérapies, les conclusions de la publication de Dubrinsky ne sont pas retenues.

Méta-analyse en réseau non publiée

La méta-analyse en réseau (MAenR) non publiée a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du risankizumab par rapport à celles d'autres agents biologiques comme traitement d'induction et de maintien chez des patients atteints de maladie de Crohn modérée à grave. Les études sélectionnées

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

portent sur l'adalimumab, l'infliximab, l'ustekinumab et le vedolizumab. Les paramètres d'efficacité analysés sont la réponse et la rémission clinique ainsi que la réponse et la rémission endoscopique. Ils ont été évalués séparément chez les patients n'ayant jamais reçu d'agent biologique et ceux qui en ont utilisé antérieurement.

Plusieurs limites méthodologiques ont été relevées lors de l'analyse de cette MAenR. Elle comporte plusieurs sources d'hétérogénéité qui entraînent de l'incertitude dans les résultats. Les paramètres d'efficacité sélectionnés sont appropriés, mais ils ont été évalués à des moments différents et leurs définitions diffèrent entre les études. Les populations étudiées sont hétérogènes en ce qui concerne notamment l'utilisation de traitements concomitants (corticostéroïdes, immunosuppresseurs), l'exposition antérieure à des agents biologiques, la durée et l'intensité de la maladie. De plus, certaines informations sont manquantes dans quelques études. Par ailleurs, le taux de réponse des groupes placebos diffèrent entre les études. Certaines analyses de sensibilité ont été effectuées, mais celles-ci n'ont pas été jugées suffisantes pour combler les lacunes de la MAenR. En raison des limites énoncées, les conclusions de cette MAenR ne peuvent pas être retenues.

Perspective du patient

Au cours de l'évaluation du risankizumab, l'INESSS a reçu 2 communications d'associations de patients, soit de la Société gastro-intestinale (Société GI) et de Crohn et Colite Canada.

Il y est mentionné que la maladie de Crohn est une maladie chronique qui affecte de façon importante la qualité de vie des patients qui en sont atteints. Les patients disent éprouver plusieurs symptômes, notamment des diarrhées, des saignements rectaux, de la fatigue, une perte de poids, des ballonnements, des douleurs abdominales, des urgences fécales ainsi que diverses complications. Ces symptômes nuisent à leur quotidien, y compris à leurs activités sociales, à leur vie familiale et à leur travail. De plus, les patients disent être anxieux et vivre de l'isolement social en raison de l'imprévisibilité des poussées de la maladie. Malgré les traitements qu'ils utilisent, des patients mentionnent qu'ils continuent d'avoir des symptômes de la maladie. Pour eux, il est important d'avoir accès à plusieurs options de traitement puisque chaque personne peut répondre de façon différente. Ils ajoutent que des médicaments qui ont différents mécanismes d'action peuvent aider à répondre aux besoins qui varient entre les patients. En ce qui concerne le risankizumab, certains patients qui l'ont reçu affirment que le traitement a amélioré leur qualité de vie et qu'ils n'ont pas observé d'effets indésirables. De plus, les injections n'étaient pas douloureuses.

Perspective du clinicien

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

Les cliniciens rapportent que les options de traitement pour la maladie de Crohn sont peu nombreuses et que certains patients n'obtiennent pas de réponse ou subissent une perte de réponse au fil du temps malgré les traitements offerts. Les cliniciens constatent que le risankizumab est plus efficace que le placebo pour le traitement de la maladie de Crohn modérée à grave et les résultats sont d'ampleur cliniquement significative. Toutefois, ils déplorent l'usage du placebo comme comparateur considérant les options de traitement offertes. Par ailleurs, ils mentionnent que la définition de la rémission clinique par le score SF/APS est un coparamètre principal acceptable. Cependant, certains jugent qu'il aurait été

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

préférable de conserver le score CDAI pour la définir, comme c'était auparavant le cas dans les études cliniques en maladie de Crohn. Cependant, la rémission clinique définie par le score SF/APS est utilisée en combinaison avec la réponse endoscopique comme coparamètre principal, ce qui est adéquat puisque les paramètres endoscopiques sont plus objectifs et, donc, plus pertinents, selon les cliniciens.

De plus, les cliniciens affirment que la rémission sans corticostéroïdes est un paramètre d'évaluation important, puisque l'arrêt des corticostéroïdes est un objectif en pratique clinique. Il est donc

. Ils soulignent d'ailleurs ce qui témoigne de l'incertitude des résultats. De plus, les résultats de l'étude SEQUENCE montrent que le risankizumab est plus efficace que l'ustekinumab pour l'atteinte d'une rémission sans corticostéroïdes, ce qui est rassurant. En outre, les cliniciens ne sont pas préoccupés par

. Ils précisent que et qu'en pratique clinique, les patients ont plutôt tendance à moins bien répondre au fil des essais thérapeutiques. Ces résultats restent incertains, selon eux.

En ce qui concerne l'étude SEQUENCE, les cliniciens soulignent qu'elle est très pertinente en raison de son comparateur actif. Bien que l'ustekinumab ne soit pas inscrit sur les listes des médicaments pour le traitement de la maladie de Crohn, ils l'utilisent en pratique clinique, notamment par la mesure du patient d'exception. Selon eux, les résultats montrent clairement que le risankizumab est supérieur à l'ustekinumab. Ils mentionnent que l'usage du risankizumab pourrait être favorisé par rapport à l'ustekinumab, notamment en raison des bénéfices plus importants sur les paramètres endoscopiques, puisqu'une amélioration à l'endoscopie est un des objectifs importants du traitement. Toutefois, ils précisent que cette étude a été réalisée chez des patients ayant connu au moins 1 échec d'anti-TNF α , et qu'elle ne permet donc pas de statuer quant à l'efficacité comparative de ces 2 agents chez des patients qui n'en ont jamais reçu. Pour ce qui est de l'innocuité, les cliniciens affirment que le risankizumab est bien toléré. Certains soulignent que son profil d'innocuité est similaire à celui de l'ustekinumab et qu'il leur semble plus avantageux que les anti-TNF α , lesquels présentent un risque infectieux non négligeable. Globalement, les cliniciens jugent donc que le risankizumab est un traitement efficace et sécuritaire qui pourrait être utilisé chez des patients ayant reçu ou non antérieurement un autre agent biologique.

Par ailleurs, les cliniciens mentionnent être en désaccord avec l'indication actuelle de paiement des médicaments inscrits sur les listes pour le traitement de la maladie de Crohn modérée à grave, puisque l'usage préalable d'immunosuppresseurs est requis pour avoir accès à ces traitements. Ils précisent qu'il n'est plus de pratique courante de les utiliser, en raison de leur rapport risque/bénéfice défavorable. Leur usage retarde le recours à un traitement plus efficace et expose le patient à un risque d'effets indésirables. Selon eux, l'exigence d'un usage préalable d'immunosuppresseurs devrait être retirée des indications de paiement des médicaments pour la maladie de Crohn, tout comme cela a été fait dernièrement dans le cas des thérapies en colite ulcéreuse.

Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique

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

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

- L'adalimumab, l'infliximab et le vedolizumab sont les médicaments inscrits pour le traitement de la maladie de Crohn modérée à grave. Il existe un besoin de nouvelles options thérapeutiques efficaces et bien tolérées de même qu'un besoin de thérapies qui s'administrent par voie orale.
- Les résultats d'efficacité montrent que le risankizumab est plus efficace que le placebo pour induire et maintenir une rémission clinique définie par le score SF/APS et une réponse endoscopique. L'ampleur des résultats est cliniquement significative, selon les cliniciens consultés.
- Au maintien, les résultats d'efficacité de paramètres secondaires exploratoires semblent en faveur du risankizumab par rapport au placebo pour l'atteinte d'une rémission clinique et d'une rémission endoscopique ainsi que pour le maintien de la rémission.
- Le risankizumab [REDACTED], selon des données non publiées.
- Des données de sous-groupe exploratoires selon l'usage antérieur d'agents biologiques suggèrent que le risankizumab [REDACTED] du placebo pour l'atteinte d'une rémission clinique et d'une réponse endoscopique, autant à l'induction qu'au maintien, et ce, que les patients aient subi ou non un échec de ces agents, [REDACTED]
- Le risankizumab [REDACTED] il se distingue de celui-ci pour le pourcentage de patients qui atteignent une réponse et une rémission au questionnaire de qualité de vie.
- Les conclusions de la méta-analyse réseau analysée ne peuvent pas être retenues en raison de limites méthodologiques. Aucune donnée ne permet de comparer adéquatement l'efficacité et l'innocuité du risankizumab à celles d'autres traitements inscrits sur les listes pour le traitement de la maladie de Crohn modérée à grave.
- Des données comparatives par rapport à l'ustekinumab, comparateur non inscrit, montrent que le risankizumab est non inférieur à l'ustekinumab pour l'atteinte d'une rémission clinique à 24 semaines chez des patients ayant connu au moins 1 échec des anti-TNF α . Une analyse de supériorité effectuée *post hoc* suggère que le risankizumab serait supérieur à l'ustekinumab pour l'atteinte de ce même paramètre. De plus, le risankizumab est supérieur à l'ustekinumab pour l'atteinte d'une rémission endoscopique à 48 semaines.
- Le risankizumab est également supérieur à l'ustekinumab à la semaine 48 pour la rémission clinique, la rémission sans corticostéroïdes et la rémission endoscopique sans corticostéroïdes.
- Le risankizumab est bien toléré. Les cliniciens jugent son profil d'innocuité favorable et similaire à celui de l'ustekinumab.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique du risankizumab est reconnue pour le traitement de la maladie de Crohn modérée à grave.

Motifs de la position unanime

- Les membres sont d'avis que le risankizumab est plus efficace qu'un placebo, notamment pour induire et maintenir une rémission clinique et une réponse endoscopique.
- Les données évaluées ne permettent pas de statuer sur l'efficacité comparative du risankizumab comparativement aux autres traitements inscrits pour la maladie de Crohn, selon les membres.

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

- Pour l'atteinte d'une rémission clinique à 24 semaines, le risankizumab est non inférieur à l'ustekinumab, comparateur non inscrit, mais utilisé en pratique clinique dans le cadre de la mesure du patient d'exception de la RAMQ. Une analyse de supériorité effectuée *post hoc* suggère que le risankizumab serait supérieur à l'ustekinumab pour l'atteinte de ce même paramètre. Le risankizumab est également supérieur à celui-ci à 48 semaines, notamment pour l'atteinte d'une rémission clinique, d'une rémission endoscopique, d'une rémission clinique sans corticostéroïdes et d'une rémission endoscopique sans corticostéroïdes.
- Les membres reconnaissent que le risankizumab est bien toléré.
- Les membres sont d'avis que le risankizumab représente une option de traitement additionnelle qui pourrait répondre au besoin de certains patients atteints de cette maladie.

JUSTESSE DU PRIX

Les coûts d'acquisition du Skyrizi^{MC} et de ses principaux comparateurs se trouvent dans le tableau suivant.

Coût d'acquisition de Skyrizi^{MC} et de ses principaux comparateurs

Médicament	Posologie considérée ^a	Prix unitaire ^b	Coût d'acquisition du traitement par année ^c
Risankizumab, Sol. Perf I.V. et Sol. Inj. S.C. Skyrizi ^{MC}	600 mg I.V. aux semaines 0, 4 et 8, 360 mg S.C. à la semaine 12, puis toutes les 8 semaines	4 593,14 \$/fiolle de 600 mg/10 ml 4 593,14 \$/mini-doseur de 360 mg/2,4 ml	1 ^{re} année : 36 745 \$ Années subséquentes ^d : 29 855 \$
COMPARATEURS			
Adalimumab, Sol. Inj. S.C. Versions biosimilaires ^e	160 mg à la semaine 0, 80 mg à la semaine 2 et 40 mg à la semaine 4, puis toutes les 2 semaines ^f	471,27 \$/seringue ou stylo de 40 mg/0,4 ou 0,8 ml 942,54 \$/seringue ou stylo de 80 mg/0,4 ou 0,8 ml	1 ^{re} année : 14 138 \$ Années subséquentes : 12 253 \$
Infliximab, Pd. Perf. I.V. Versions biosimilaires ^g	5 mg/kg aux semaines 0, 2 et 6, puis 5 ou 10 mg/kg toutes les 8 semaines ^h	493,00 \$/fiolle de 100 mg	1 ^{re} année : 14 987 à 24 354 \$ Années subséquentes ^d : 12 177 à 24 354 \$
Vedolizumab, Pd. Perf. I.V. Entyvio ^{MC}	300 mg I.V. aux semaines 0, 2 et 6, puis toutes les 8 semaines	3 290,00 \$/fiolle de 300 mg	1 ^{re} année : 26 320 \$ Années subséquentes ^d : 21 385 \$
Vedolizumab, Pd. Perf. I.V. et Sol. Inj. S.C. Entyvio ^{MC}	300 mg I.V. aux semaines 0 et 2, puis 108 mg S.C. toutes les 2 semaines à partir de la semaine 6	822,50 \$/seringue ou stylo de 108 mg/0,68 ml	1 ^{re} année : 25 498 \$ Années subséquentes : 21 385 \$

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

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

- a La posologie considérée est celle recommandée dans les monographies de produit ou celle correspondant à l'usage clinique courant.
 - b Il s'agit des prix de vente garantis soumis par le fabricant ou de ceux de la *Liste des médicaments* (février 2023).
 - c Ce calcul tient compte d'une utilisation en continu et d'une adhésion parfaite au traitement. Ce coût est calculé pour une personne de 76 kg de poids et exclut les pertes de médicament, le cas échéant. Il exclut également le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
 - d Le coût porte en moyenne sur 6,5 administrations annuelles.
 - e Les biosimilaires d'adalimumab inscrits sur la *Liste des médicaments* pour cette indication sont : Abridada^{MC}, Amgevita^{MC}, Hadlima^{MC}, Hadlima PushTouch^{MC}, Hulio^{MC}, Hyrimoz^{MC}, Idacio^{MC}, Simlandi^{MC} et Yuflyma^{MC}.
 - f Notons qu'en pratique clinique, les cliniciens peuvent également utiliser la posologie suivante en période de maintien, si la condition médicale le justifie : 40 mg toutes les semaines à partir de la semaine 12. Dans ces circonstances, les coûts d'acquisition peuvent atteindre 23 564 \$ la 1^{re} année et 24 506 \$ les années subséquentes.
 - g Les biosimilaires d'infliximab inscrits sur la *Liste des médicaments* pour cette indication sont : Avsola^{MC}, Inflectra^{MC} et Renflexis^{MC}.
 - h Notons qu'en pratique clinique, les posologies suivantes, dont certaines ne sont pas approuvées dans la monographie de produit, peuvent être utilisées en période de maintien : 5, 7,5 ou 10 mg/kg toutes les 4, 6 ou 8 semaines. Dans ces circonstances, le coût d'acquisition peut atteindre un maximum de 46 835 \$ la 1^{re} année et 48 708 \$ les années subséquentes.
-

À titre informatif, l'intensification du schéma posologique au-delà de celui recommandé par leur monographie de produit semble être une pratique clinique établie pour la majorité des agents biologiques pour le traitement de la maladie de Crohn. Elle dépend de différents facteurs, notamment de la réponse au traitement. Certaines notes sous le tableau ci-dessus présentent l'impact de cette intensification sur les coûts d'acquisition annuels, et ce, parfois aux frais du RGAM, concernant l'adalimumab et l'infliximab.

Il convient de mentionner que l'ustekinumab (Stelara^{MC}) a fait l'objet d'une recommandation de l'INESSS pour le traitement de la maladie de Crohn en 2017 ([INESSS 2017](#)); toutefois, le ministre a sursis à sa décision. Par ailleurs, une version biosimilaire d'ustekinumab a fait l'objet d'une recommandation de l'INESSS pour le traitement de la maladie de Crohn ([INESSS 2024](#)); cette recommandation est actuellement en attente de la décision du ministre. Notons également que l'upadacitinib est en cours d'évaluation à l'INESSS pour cette même indication.

RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Comparaison avec les agents biologiques actuellement inscrits sur les listes des médicaments

Le fabricant a soumis une analyse coût-utilité qui a entre autres pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental du risankizumab comparativement aux autres biologiques actuellement inscrits sur les listes, tels l'adalimumab, l'infliximab et le vedolizumab, ainsi qu'aux traitements standards (aminosalicylates, immunosuppresseurs et corticostéroïdes) pour le traitement de la maladie de Crohn modérée à grave.

Selon l'INESSS, cette analyse ne peut être retenue. En effet, les principaux intrants cliniques reposent sur la MAenR précitée, laquelle n'a pas été retenue en raison des limites méthodologiques soulevées précédemment. Ainsi, en l'absence de données robustes comparant l'efficacité et l'innocuité relatives des options thérapeutiques, l'efficacité du risankizumab ne peut être évaluée pour cette indication.

Toutefois, il lui est possible de mettre en évidence certains coûts de traitements liés au risankizumab et à ses comparateurs. Dans ce contexte, leurs coûts sont présentés à titre informatif. Les principaux paramètres considérés dans le calcul des coûts sont les suivants :

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

- Coût d'acquisition des médicaments : Il a été calculé selon la posologie indiquée dans la monographie de produit et l'usage clinique courant. La posologie de l'usage clinique courant considère l'administration de doses intensifiées dans le cas de l'adalimumab et de l'infliximab, principalement du fait de la nature chronique de la maladie et du faible nombre d'options thérapeutiques actuellement offertes. De plus, il est calculé pour un poids moyen de 76 kg, exclut les pertes de médicaments et inclut le coût des services professionnels du pharmacien ainsi que la marge bénéficiaire du grossiste.
- Horizon temporel : Bien que les patients puissent être traités à long terme pour cette condition, un horizon temporel plus court a été retenu (3 ans), puisqu'au-delà de cette période, le différentiel de coût relatif demeure sensiblement le même.
- Coûts indirects : Les coûts de perte de productivité ont été considérés pour les traitements nécessitant une administration par voie intraveineuse. Il est estimé que les patients perdent 2 à 6 heures de travail afin de recevoir leurs perfusions, selon le traitement reçu. Cette estimation se base notamment sur les durées moyennes de perfusion de chacun des produits ainsi que sur la période d'observation requise après la perfusion, le cas échéant.

En estimant les coûts de traitement selon la posologie recommandée dans les monographies respectives de chacun des médicaments, il appert que le coût de traitement sur 3 ans du risankizumab (97 884 \$) est supérieur aux coûts de traitement de tous ses comparateurs, soit l'adalimumab (41 050 \$), l'infliximab (46 033 à 81 946 \$) et le vedolizumab (70 748 à 71 663 \$). Le différentiel des coûts de traitement du risankizumab sur 3 ans est donc de +15 939 \$ en comparaison de l'option la plus coûteuse, et de +56 834 \$ en comparaison de l'option la moins coûteuse.

Cependant, en considérant les intensifications de doses qui peuvent être effectuées en pratique clinique chez certains patients, le coût sur 3 ans du risankizumab demeure supérieur à celui de l'adalimumab (76 746 \$), mais inférieur à celui de l'infliximab (161 456 \$).

Notons également que ses comparateurs ont fait l'objet d'ententes d'inscription confidentielles pour des produits innovateurs ou génériques ([RAMQ 2023](#)).

Comparaison avec l'ustekinumab

Bien que l'ustekinumab ne soit pas inscrit sur les listes pour cette indication, sa valeur thérapeutique a été reconnue par l'INESSS ([INESSS 2017](#)) et il est utilisé dans le cadre de la mesure du patient d'exception. Les données de l'étude SEQUENCE permettent de comparer directement l'efficacité et l'innocuité du risankizumab à celles de l'ustekinumab. L'INESSS a donc exploré la possibilité d'évaluer l'efficacité du risankizumab comparativement à l'ustekinumab pour le traitement de la maladie de Crohn à partir du modèle pharmacoéconomique soumis par le fabricant.

L'INESSS a toutefois relevé plusieurs limites, lesquelles portent atteinte à la validité ainsi qu'à l'utilisation du modèle. Les principales sont les suivantes :

- Structure du modèle : La séquence de traitement modélisée par le fabricant n'est pas représentative de la pratique clinique au Québec ni de l'arsenal thérapeutique actuellement offert. Il est supposé que les patients ne répondant pas à un agent biologique se verront offrir un traitement standard, soit des aminosalicylates, des immunosuppresseurs et des corticostéroïdes, et ce, sur tout l'horizon temporel. Toutefois, selon les cliniciens consultés, cette hypothèse est

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

erronée, puisque les patients se voient plutôt offrir différents traitements biologiques au cours de leur trajectoire de soins. L'impact de cette limite sur les résultats est inconnu par l'Institut.

- Intrants cliniques : Les données cliniques utilisées dans le modèle proviennent de la MAenR ainsi que des études cliniques de phase III de l'ustekinumab (IM-UNIT) et du risankizumab (MOTIVATE, ADVANCE et FORTIFY). Le modèle ne permet toutefois pas de substituer adéquatement ces données à celles de l'étude SEQUENCE. Les résultats découlant de l'ajustement relatif aux données auraient été jugés trop incertains.

Dans ce contexte, l'INESSS n'est pas en mesure d'évaluer l'efficacité du risankizumab comparativement à l'ustekinumab pour cette indication. Notons que l'Institut n'avait pas été en mesure d'évaluer l'efficacité de l'ustekinumab (Stelara^{MC}) pour le traitement de la maladie de Crohn, faute de données comparatives jugées robustes comparativement aux autres agents biologiques inscrits sur les listes des médicaments ([INESSS 2017](#)). À titre informatif, le coût maximal sur 3 ans concernant le médicament biosimilaire d'ustekinumab (Wezlana^{MC}), selon la posologie recommandée dans la monographie de produit, est de 114 884 \$. Il est 114 884 \$ à celui du risankizumab (97 884 \$).

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

Malgré les traitements actuellement offerts, il arrive que la maladie demeure active et que le sevrage des corticostéroïdes soit impossible. Il est connu que leur usage, particulièrement s'ils sont prescrits à de fortes doses ou sur une longue période, s'accompagne fréquemment d'effets indésirables et de complications. Parmi les plus sérieuses figure la survenue d'infections sévères et de fractures. Or, l'INESSS est sensible à cette situation et juge que l'arrêt des corticostéroïdes est un objectif important.

Analyse d'impact budgétaire

Les analyses présentées dans cette section ont été effectuées dans l'hypothèse selon laquelle le risankizumab aurait une indication de paiement similaire à celles de ses comparateurs présentement inscrits, c'est-à-dire que l'exigence de l'emploi préalable des immunosuppresseurs serait un prérequis à l'emploi du risankizumab (sauf exception). Une recommandation de modification des indications reconnues pour le paiement de l'adalimumab, de l'infliximab et du vedolizumab figure dans le présent rapport au ministre ([INESSS 2024](#)). Cette modification propose notamment le retrait de l'exigence de l'emploi préalable d'un immunosuppresseur. Nous vous invitons donc à vous y référer pour connaître l'impact budgétaire de cette modification d'indications.

Un examen sommaire de l'analyse d'impact budgétaire fournie par le fabricant a été effectué. Au cours de celui-ci, des analyses de sensibilité ont été réalisées sur les valeurs et paramètres ayant une incidence sur la population admissible au traitement, le marché et les parts de marché, ainsi que le coût des traitements et les facteurs influençant ce coût. Après cet examen, l'INESSS juge opportun de le poursuivre de manière plus approfondie, puisque les résultats du fabricant suggèrent un impact net supérieur à 10 M\$ sur 3 ans. Comme fixé par les modalités de sa mesure temporaire d'allègement des évaluations scientifiques économiques ([Avis aux fabricants, 2023](#)), il a donc réalisé une analyse d'impact budgétaire.

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

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

Principales hypothèses des analyses d'impact budgétaire

Paramètre	Valeurs (valeurs autres)	
	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre annuel de personnes admissibles au traitement (sur 3 ans)	■, ■ et ■	s. o.
Nombre annuel d'ordonnances standardisées à 30 jours (sur 3 ans)	s. o.	4 931, 10 656 et 14 854 (± 10 %)
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché du risankizumab (sur 3 ans) ^a	■, ■ et ■ %	15, 20 et 25 % (10, 12, 15 % et 20, 25 et 30 %)
Principale provenance de ces parts de marché	Adalimumab, Infliximab, Ustekinumab et Vedolizumab	Adalimumab, Infliximab et Vedolizumab
COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT		
Coût moyen ^b	Par patient (sur 3 ans)	Par ordonnance standardisée (30 jours)
Risankizumab	■ \$	2 714 \$
Adalimumab	■ \$	1 567 \$
Infliximab	■ \$	2 492 \$
Vedolizumab	■ \$	1 955 \$ ^c
Ustekinumab	■ \$	s. o.

s. o. : Sans objet.

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

b Ce coût inclut celui des services professionnels du pharmacien ainsi que la marge bénéficiaire du grossiste.

c Ce coût tient compte de la répartition du marché entre le vedolizumab pour perfusion intraveineuse et le vedolizumab pour injection sous-cutanée, provenant des statistiques de facturation de la RAMQ du 1^{er} octobre 2022 au 30 septembre 2023.

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

- Population admissible au traitement : Pour son analyse, l'INESSS a préféré recourir aux données de facturation de la RAMQ. À partir de la période du 1^{er} octobre 2018 au 30 septembre 2023, il a estimé le nombre d'ordonnances standardisées de 30 jours des comparateurs biologiques actuellement inscrits sur la *Liste des médicaments* pour les patients atteints de la maladie de Crohn amorçant un traitement ou changeant de traitement biologique.
- Parts de marché : Selon les cliniciens consultés, les parts de marché retenues par le fabricant seraient sous-estimées. En effet, ils s'attendent à des parts plus élevées pour le risankizumab en raison, entre autres, des données cliniques comparatives de ce dernier, provenant de l'étude SEQUENCE. Ainsi, l'INESSS retient des parts de marché plus élevées sur 3 ans dans son analyse.
- Coût des traitements : Les coûts moyens des ordonnances standardisées ont été calculés à partir des statistiques de facturation de la RAMQ, lesquelles intègrent des ordonnances dont la posologie a été intensifiée.

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

Impacts budgétaires de l'ajout d'une indication reconnue pour le paiement de Skyrizi^{MC} sur les listes de médicaments pour le traitement des patients adultes atteints de la maladie de Crohn modérée à grave

Perspective du budget de la RAMQ		An 1	An 2	An 3	Total
FABRICANT	Nombre de personnes	■	■	■	■
	Impact brut ^{a,b}	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
	Impact net ^c	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
INESSS	Nombre d'ordonnances	740	2 131	3 714	6 585
	Impact brut ^{a,b}	1 981 768 \$	5 710 192 \$	9 949 698 \$	17 641 658 \$
	Impact net ^c	528 101 \$	1 495 225 \$	2 591 668 \$	4 614 994 \$
	Analyses de sensibilité déterministes		Scénario inférieur ^d		2 524 087 \$
			Scénario supérieur ^e		6 251 946 \$

- a À des fins de simplification, ces coûts sont présumés entièrement assumés par la RAMQ, alors que dans les faits, certaines catégories de bénéficiaire en assument une partie par le biais d'une franchise et d'une coassurance. Également, les établissements de santé peuvent en assumer une partie à l'amorce du traitement ou lors d'une hospitalisation.
- b Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- c Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- d Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une réduction de 10 % du nombre d'ordonnances standardisées associées aux patients commençant un traitement et d'une réduction des parts de marché du risankizumab (10, 12 et 15 % sur 3 ans).
- e Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation de 10 % du nombre d'ordonnances standardisées associées aux patients commençant un traitement et d'une augmentation des parts de marché du risankizumab (20, 25 et 30 % sur 3 ans).

Notons également que certains patients reçoivent actuellement l'ustekinumab (Stelara^{MC}) par la mesure du patient d'exception de la RAMQ. Spécifiquement pour le traitement de la maladie de Crohn, il est attendu qu'environ 108 nouveaux patients reçoivent l'ustekinumab par année. Ainsi, en assumant que ce nombre de nouvelles demandes se perpétuerait, et en considérant que les patients qui recevraient normalement Stelara^{MC} se verraient plutôt offrir le risankizumab, l'impact budgétaire net de l'inscription du risankizumab serait d'environ 8,6 M\$ sur 3 ans. Cette estimation est toutefois incertaine, puisqu'elle ne tient pas compte de l'inscription potentielle sur les listes d'un médicament biosimilaire d'ustekinumab, ainsi que de l'upadacitinib, qui est en cours d'évaluation à l'INESSS. Advenant leur inscription, un impact budgétaire net inférieur à 8,6 M\$ serait attendu.

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

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

Valeur thérapeutique

- Il existe un besoin de nouvelles options thérapeutiques efficaces, bien tolérées et qui s'administrent par voie orale.
- Le risankizumab est plus efficace que le placebo, notamment pour induire et maintenir une rémission clinique définie par le score SF/APS et une réponse endoscopique. Ces résultats sont jugés cliniquement significatifs par les cliniciens consultés.

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

- Les données évaluées ne permettent pas de statuer sur l'efficacité comparative du risankizumab comparativement aux autres traitements inscrits pour la maladie de Crohn modérée à grave.
- Comparativement à l'ustekinumab, traitement non inscrit mais utilisé en pratique clinique dans le cadre de la mesure du patient d'exception, le risankizumab est non inférieur à celui-ci pour l'atteinte d'une rémission clinique à 24 semaines. Une analyse de supériorité effectuée *post hoc* suggère que le risankizumab serait supérieur à l'ustekinumab pour l'atteinte de ce même paramètre. Le risankizumab est supérieur à l'ustekinumab à 48 semaines, notamment pour l'atteinte d'une rémission clinique, d'une rémission endoscopique, d'une rémission sans corticostéroïdes ainsi que d'une rémission endoscopique sans corticostéroïdes.
- Les données d'innocuité indiquent que le risankizumab est bien toléré et son profil d'innocuité est jugé similaire à celui de l'ustekinumab par les cliniciens consultés.

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

- Le prix de vente garanti de 1 fiole de 600 mg ou de 1 mini-doseur de 360 mg de risankizumab est de 4 593,14 \$. Le coût d'acquisition annuel est de 36 745 \$ la 1^{re} année, puis de 29 855 \$ les années subséquentes. Il est globalement supérieur aux coûts d'acquisition de ses comparateurs.
- En l'absence de données robustes comparant l'efficacité et l'innocuité relative entre le risankizumab et les options thérapeutiques inscrites, l'efficience du risankizumab ne peut être évaluée pour cette indication.
- À défaut de données cliniques comparatives robustes, les coûts de traitement sur 3 ans du risankizumab et de ses principaux comparateurs sont présentés. Il en ressort que, sur 3 ans et selon la posologie recommandée dans les monographies respectives de chacun des médicaments, le coût de traitement du risankizumab est supérieur à celui de tous ses comparateurs (différentiel de +15 939 à +56 834 \$). Néanmoins, son coût est inférieur à celui de l'infliximab et supérieur à celui de l'adalimumab lorsque les posologies intensifiées utilisées en pratique clinique sont considérées.
- Bien que les données de l'étude SEQUENCE permettent de comparer directement l'efficacité et l'innocuité du risankizumab à celles de l'ustekinumab, le modèle pharmacoéconomique du fabricant comporte trop de limites pour évaluer l'efficience du risankizumab par rapport à l'ustekinumab.

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

- Des coûts d'environ 4,6 M\$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ au cours des 3 premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue au risankizumab pour le traitement de la maladie de Crohn. Ces estimations reposent sur l'hypothèse selon laquelle 6 585 ordonnances standardisées seraient remboursées au cours de ces années.

Délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi

Les membres du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès sont unanimement d'avis d'ajouter une indication reconnue à Skyrizi^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de la maladie de Crohn modérée à grave.

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

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

Motifs de la position unanime

- Les membres reconnaissent que le risankizumab est plus efficace que le placebo, notamment pour induire et maintenir une rémission clinique et une réponse endoscopique. Les données évaluées ne permettent pas de statuer sur l'efficacité comparative du risankizumab comparativement aux autres traitements inscrits pour la maladie de Crohn modérée à grave.
- Le risankizumab est non inférieur à l'ustekinumab, comparateur non inscrit, pour l'atteinte d'une rémission clinique à 24 semaines. Une analyse de supériorité effectuée *post hoc* suggère que le risankizumab serait supérieur à l'ustekinumab pour l'atteinte de ce même paramètre. Le risankizumab est aussi supérieur à celui-ci, notamment pour l'atteinte d'une rémission clinique et endoscopique ainsi qu'une rémission clinique et endoscopique sans corticostéroïdes à 48 semaines.
- Le risankizumab est bien toléré, selon les membres.
- Ils sont d'avis que le risankizumab représente une option de traitement additionnelle qui pourrait répondre au besoin de certains patients atteints de cette maladie.
- Les données comparatives évaluées ne permettent pas de statuer sur l'efficacité du risankizumab par rapport aux traitements biologiques actuellement inscrits ni de déterminer si ses coûts importants sont justifiés. Les membres sont sensibles à l'absence de démonstration de bénéfices incrémentaux par rapport aux comparateurs pertinents. Bien que des données comparatives par rapport à l'ustekinumab soient disponibles, il n'est pas possible de statuer sur l'efficacité du risankizumab par rapport à celui-ci. Selon les membres, il n'a pas fait la démonstration que ses coûts additionnels sont justifiés. Ainsi, ils estiment qu'une atténuation du fardeau est requise, et ce, de façon que le coût du risankizumab ne soit pas supérieur à celui de l'option la moins coûteuse.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement de Skyrizi^{MC} pour le traitement de la maladie en Crohn modérée à grave constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation était encadrée par une indication reconnue pour le paiement et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- L'upadacitinib (Rinvoq^{MC}), inhibiteur de la tyrosine kinase JAK 1, est présentement évalué pour la maladie de Crohn. La recommandation concernant ce médicament figure dans le présent rapport au ministre ([INESSS 2024](#)).
- Une version biosimilaire de l'ustekinumab a fait l'objet d'un envoi au ministre en février 2024 ([INESSS 2024](#)) et la recommandation est présentement en attente de la décision de ce dernier. Les coûts d'acquisition annuels de ce médicament biosimilaire, selon les prix de vente garantis soumis par le fabricant, varient de ■ à ■ \$ la 1^{re} année, puis de ■ à ■ \$ les années subséquentes.
- Dans un souci de cohérence avec l'indication de paiement proposée ci-dessus pour le risankizumab dans la maladie de Crohn, l'INESSS recommande au ministre de modifier les indications reconnues des agents biologiques inscrits sur les listes des médicaments pour le traitement de la maladie de Crohn modérée à grave, afin de procéder au retrait de l'exigence d'un usage préalable de corticostéroïdes et d'immunosuppresseurs. Cette recommandation figure dans le présent rapport au ministre ([INESSS 2024](#)).

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

- À titre de rappel, l'INESSS a publié en mai 2022 un état des connaissances portant sur la pertinence de l'exigence de l'essai préalable d'un immunosuppresseur dans les indications de paiement des médicaments biologiques, notamment en gastroentérologie ([INESSS 2022](#)). De plus, l'INESSS a publié en mars 2023 un avis de modification d'indication reconnue concernant les agents indiqués pour le traitement de la colite ulcéreuse modérée à grave ([INESSS 2023](#)); dans cet avis, il a recommandé au ministre le retrait de l'exigence d'un usage préalable de corticostéroïdes et d'immunosuppresseurs. Le ministre a accepté la recommandation de l'INESSS concernant les modifications des indications de paiement.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **D'Haens G, Panaccione R, Baert F, et coll.** Risankizumab as induction therapy for Crohn's disease: results from the phase 3 ADVANCE and MOTIVATE induction trials. *Lancet* 2022;399(10340):2015-30.
- **Dubinsky M, Ma C, Griffith J, et coll.** Matching-adjusted indirect comparison between risankizumab and ustekinumab for induction and maintenance treatment of moderately to severely active Crohn's disease. *Adv Ther* 2023;40(9): 3896-3911.
- **Ferrante M, Panaccione R, Baert F, et coll.** Risankizumab as maintenance therapy for moderately to severely active Crohn's disease: results from the multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase 3 FORTIFY maintenance trial. *Lancet* 2022;399(10340):2031-46.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS 2022).** Pertinence de l'exigence d'un essai préalable avec un immunosuppresseur dans les indications de paiement des médicaments biologiques – gastroentérologie et dermatologie. Québec. Qc :INESSS;2022. Disponible à : www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Usage_optimal/INESSS_Immunosuppresseur_EC.pdf
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Stelara^{MC} – Maladie de Crohn. Québec. Qc :INESSS;2017. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Octobre_2017/Stelara_2017_10.pdf
- **Kaplan GG, Bernstein CN, Coward S, et coll.** The impact of inflammatory bowel disease in Canada 2018: Epidemiology. *J Can Assoc Gastroenterol* 2019;2(Suppl 1): S6-S16
- **Peyrin-Biroulet L, Chapman C, Colombel J-F, et coll.** Risankizumab versus ustekinumab for patients with moderate to severe Crohn's disease: results from the phase 3b SEQUENCE Study. Abrégé de publication présenté au Congrès de l'*United European Gastroenterology (UEG) 2023b*; Copenhague, Danemark.
- **Peyrin-Biroulet L, Ghosh S, Lee SD, et coll.** Effects of Risankizumab on health-related quality of life in patients with Crohn's disease: results from phase 3 MOTIVATE, ADVANCE and FORTIFY clinical trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2023a;57(5):496-508.

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

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

TAVNEOS^{MC}

Granulomatose avec polyangéite et polyangéite microscopique graves

Avis transmis au ministre en mars 2024

Marque de commerce : Tavneos

Dénomination commune : Avacopan

Fabricant : Otsuka Can

Forme : Capsule

Teneur : 10 mg

Refus d'inscription

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Tavneos^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de formes graves de la granulomatose avec polyangéite (GPA) et de la polyangéite microscopique (PAM).

Évaluation

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

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'avacopan est un antagoniste sélectif du récepteur du complément C5a dont il bloque l'effet de manière compétitive. Cela inclut notamment la chimio-attraction et l'activation des neutrophiles qui jouent un rôle

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

clé dans l'inflammation vasculaire et l'atteinte d'organes associées aux vascularites à autoanticorps anticytoplasme des neutrophiles (ANCA). L'avacopan s'administre par voie orale 2 fois par jour. Il est indiqué comme « traitement d'appoint des patients adultes atteints de vascularites à autoanticorps anticytoplasme des neutrophiles (ANCA) (granulomatose avec polyangéite [GPA] et polyangéite microscopique [PAM]) active et grave en association avec un traitement de fond standard comportant la prise de glucocorticoïdes. »

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la 1^{re} évaluation de Tavneos^{MC} par l'INESSS pour cette indication.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

La granulomatose avec polyangéite (GPA) et la polyangéite microscopique (PAM) sont des vascularites à anticorps anticytoplasme des neutrophiles (ANCA) ou VAA (Jennette 2013). Il s'agit de maladies multisystémiques rares, hétérogènes et imprévisibles qui sont caractérisées par la présence d'un infiltrat inflammatoire de la paroi des vaisseaux sanguins conduisant à une ischémie, puis à une nécrose tissulaire. Leur taux d'incidence annuel varierait de 5 à 25 par million de personnes (CanVasc 2022, Anderson 2013, Famorca 2015). L'incidence de la GPA et de la PAM culmine vers l'âge de 60 à 70 ans (Geetha 2020).

Comme les VAA peuvent affecter les vaisseaux de nombreux organes, notamment ceux des poumons, des reins, des yeux, de la peau, du système digestif et du système nerveux, les symptômes sont variables (Geetha 2020). La qualité de vie des patients ayant une VAA est moindre que celle de personnes en santé; l'ampleur de son atteinte dépend des organes affectés (Panagiotopoulos 2024).

Le diagnostic de la GPA et de la PAM repose notamment sur les signes et symptômes, un examen médical et les résultats de tests de laboratoire ou d'imagerie (Falk 2023). Lorsque possible, une biopsie permet de confirmer le diagnostic (Falk 2023). La mesure d'anticorps spécifiques contre la protéinase 3 (PR3) ou la myéloperoxydase (MPO), appelée sérotype ANCA, constitue une information complémentaire facilitant la stratification des patients, notamment quant au pronostic, au risque de rechute et à la réponse au traitement (Jennette 2013, Geetha 2020).

Les complications de la maladie varient selon les organes impliqués et la gravité des dommages. Présente chez > 75 % des patients, l'atteinte rénale constitue le prédicteur le plus important de morbidité (Geetha 2020). Près du quart des patients sont susceptibles de développer une insuffisance rénale (Geetha 2020). Difficiles à prédire et fréquentes malgré les traitements, les rechutes augmentent les risques cumulatifs de dommages aux organes. Par ailleurs, les traitements administrés contribuent également de façon importante aux complications liées à la maladie (Geetha 2020). En l'absence de traitement, le taux de survie à 2 ans est d'environ 20 % (Mukhtyar 2008). Avec les traitements actuels, le taux de survie à 5 ans est > 90 % (Terrier 2018). Malgré ces derniers, la mortalité des patients atteints d'une VAA est 2 à 3 fois plus élevée que celle de la population générale du même âge (Flossman 2011, Tan 2017).

Il n'existe aucun traitement qui guérit les VAA. La prise en charge vise à induire une rémission, c'est-à-dire à diminuer rapidement l'activité de la maladie et donc l'inflammation, afin de minimiser les dommages aux organes (traitement d'induction), puis à maintenir cette rémission (traitement d'entretien). Comme

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

la GPA et la PAM partagent plusieurs manifestations cliniques et histologiques, leur prise en charge est la même et repose principalement sur des traitements pharmacologiques (Mendel 2021, Geetha 2020). Ils comprennent des corticostéroïdes, comme la prednisone (Winpred^{MC} et versions génériques), ainsi que des immunosuppresseurs; les principaux utilisés sont le rituximab (Riximyo^{MC}, Ruxience^{MC}, Truxima^{MC}), le cyclophosphamide (Procytox^{MC}), et l'azathioprine (Imuran^{MC} et versions génériques). Le rituximab est inscrit sur les listes sous conditions pour « le traitement des adultes atteints de la forme grave de la granulomatose avec polyangéite ou de la polyangéite microscopique, c'est-à-dire qui pourrait entraîner une défaillance d'organe ou mettre la vie en danger ». Tous les autres traitements mentionnés sont inscrits sur les listes sans restriction, mais ne sont pas homologués pour le traitement de la GPA ou de la PAM.

Bien que les traitements soient généralement efficaces, leurs effets indésirables (EI), en particulier les infections, participent de façon importante au fardeau de morbidité et de mortalité de la maladie (Mendel 2021, Geetha 2020, Neumann 2020, Springer 2021). Par ailleurs, la contribution des corticostéroïdes à ce fardeau est bien documentée; leur utilisation est également associée à des troubles métaboliques, cardiovasculaires, endocriniens ou osseux dont les risques de survenue augmentent avec la dose cumulative (Mendel 2021, Neumann 2020).

Besoin de santé

Il existe un besoin de nouvelles options de traitement au moins aussi efficaces que celles utilisées actuellement, présentant un profil d'innocuité plus favorable que ces dernières ou permettant d'en réduire l'utilisation et d'en limiter les EI. Considérant l'âge avancé des personnes atteintes d'une GPA ou d'une PAM, celles-ci sont davantage susceptibles de souffrir de comorbidités les exposant à un risque accru de complications associées aux corticostéroïdes. Un médicament qui permettrait de réduire la durée d'administration et la dose cumulative des corticostéroïdes revêt un intérêt notable, particulièrement chez ces patients. De nouveaux traitements seraient également souhaitables afin d'induire une rémission rapide chez les personnes ayant une maladie réfractaire aux médicaments actuels.

Par ailleurs, compte tenu de la nature récidivante de la maladie, il existe un besoin de traitements additionnels efficaces et bien tolérés pouvant prévenir les rechutes et limiter l'accumulation de dommages aux organes et les décès. Finalement, les patients atteints d'une forme grave de la GPA ou de la PAM ont généralement une certaine perte de fonctionnalité et de qualité de vie. Ainsi, un traitement aux répercussions positives sur ces aspects est souhaitable.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude ADVOCATE (Jayne 2021) est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude ADVOCATE est un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et à double placebo, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'avacopan à celles d'un régime posologique dégressif de prednisone. Elle a été réalisée sur 331 patients ayant une GPA ou une PAM nouvellement diagnostiquée ou récidivante, pour laquelle un traitement au cyclophosphamide ou au rituximab est requis. Pour être admis, les patients devaient être âgés de 12 ans ou plus, avoir un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) d'au moins 15 ml/min/1,73 m², présenter des anticorps contre la protéinase 3 (PR3) ou la myéloperoxydase (MPO) et avoir au moins 1 critère majeur, 3 critères non

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

majeurs ou au moins les 2 critères rénaux d'hématurie et de protéinurie sur la version 3 de l'échelle *Birmingham Vasculitis Activity Score* (BVAS). Ils ne devaient pas présenter d'hémorragie alvéolaire nécessitant une ventilation pulmonaire pour une période excédant la période de sélection. La répartition aléatoire a été réalisée avec stratification selon le traitement immunosuppresseur reçu (rituximab par voie intraveineuse [I.V.], cyclophosphamide I.V. ou cyclophosphamide *per os*), le statut sérologique (présence d'anticorps dirigés contre la PR3 ou la MPO) et le statut de la vascularite à ANCA (nouvellement diagnostiquée ou récidivante).

Pendant une période de sélection d'au plus 14 jours, les patients recevant déjà des corticostéroïdes devaient diminuer la dose de façon à recevoir 20 mg ou moins de prednisone ou son équivalent au début de l'étude, et les avoir complètement cessés à la semaine 4 de l'étude. Les corticostéroïdes pouvaient toutefois être utilisés comme traitement de secours en cas de détérioration impliquant un critère majeur du BVAS.

Après la période de sélection, les patients admissibles ont été répartis aléatoirement en 2 groupes pour recevoir soit :

- Groupe avacopan (166 patients) :
 - 30 mg d'avacopan par voie orale, administré 2 fois par jour, pendant 52 semaines.
- Groupe prednisone (164 patients) :
 - la prednisone, administrée par voie orale selon un schéma posologique dégressif débutant par une dose initiale de 45 ou 60 mg/jour si le poids du patient était respectivement < 55 ou ≥ 55 kg, réduite graduellement à 0 sur une période de 20 semaines.

En plus des traitements à l'étude, les patients des 2 groupes ont reçu un traitement prophylactique contre les infections opportunistes ainsi qu'un traitement immunosuppresseur selon l'un des 3 schémas suivants :

- Cyclophosphamide I.V. : perfusion de 15 mg/kg/jour (maximum de 1,2 g/jour) de cyclophosphamide au jour 1 et aux semaines 2, 4, 7, 10 et 13, suivie, à partir de la semaine 15, de l'administration orale d'azathioprine à la dose de 1 mg/kg/jour progressivement portée à 2 mg/kg/jour; ou
- Cyclophosphamide *per os* : administration orale de 2 mg/kg/jour (maximum de 200 mg/jour), pendant 14 semaines, suivie, à partir de la semaine 15, de l'administration orale d'azathioprine selon le schéma posologique précité; ou
- Rituximab I.V. : perfusion de 375 mg/m² de surface corporelle, 1 fois par semaine, pendant 4 semaines.

L'utilisation de corticostéroïdes autres que ceux prévus dans le protocole devait être minimale et évitée autant que possible. Les raisons justifiant leur usage pouvaient être notamment liées à la vascularite, aux perfusions du rituximab ou à une insuffisance surrénalienne.

Les coparamètres principaux évalués sont la proportion de patients atteignant :

- une rémission clinique à la semaine 26, définie par un score de 0 sur l'échelle BVAS en l'absence d'utilisation de corticostéroïdes dans les 4 semaines précédant la semaine 26; et

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

- une rémission clinique soutenue à la semaine 52, définie par une rémission clinique à la semaine 26 qui perdure jusqu'à la semaine 52 en l'absence d'utilisation de corticostéroïdes dans les 4 semaines précédant la semaine 52.

Advenant la démonstration de la non-infériorité de l'avacopan par rapport au traitement à base de prednisone à la semaine 26, des analyses par approche séquentielle hiérarchique permettent de tester la non-infériorité à la semaine 52 puis la supériorité aux semaines 52 et 26.

La non-infériorité de l'avacopan par rapport au traitement à base de prednisone est établie si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) de la différence du taux de rémission entre les traitements est supérieure à -20 %. Également, advenant que la proportion de patients ayant une rémission complète dans le groupe avacopan soit inférieure à celle du groupe prednisone, la proportion de patients ayant une rémission dans ce dernier doit être ≥ 40 %. La supériorité de l'avacopan par rapport au traitement à base de prednisone est établie si la borne inférieure de la différence du taux de rémission entre les traitements est supérieure à 0 lorsque le taux de rémission du groupe prednisone est d'au moins 60 et 45 %, respectivement à la semaine 26 et 52.

Les principaux résultats, obtenus sur la population en intention de traiter modifiée, qui inclut tous les patients répartis aléatoirement et ayant reçu au moins 1 dose d'un traitement à l'étude, sont présentés dans le tableau suivant.

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

Principaux résultats d'efficacité de l'étude ADVOCATE (Jayne 2021)

Paramètre d'évaluation ^a	Avacopan ^{b,c} (n = 166)	Prednisone ^{c,d} (n = 164)	Différence (IC95 %) ^e ; valeur p
Rémission à la semaine 26 ^f	72,3 %	70,1 %	3,4 % (-6,0 à 12,8 %) p < 0,001 (non-infériorité) ^{g,h} p = 0,24 (supériorité) ^{g,i}
Rémission soutenue à la semaine 52 ^j	65,7 %	54,9 %	12,5 % (2,6 à 22,3 %) p < 0,001 (non-infériorité) ^{g,h} p = 0,007 (supériorité) ^{g,i}

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %.

- a Résultats exprimés en proportion de patients, pour la population en intention de traiter modifiée.
- b Les patients du groupe avacopan ont reçu 1 dose de 30 mg d'avacopan 2 fois par jour, pendant 52 semaines.
- c Le traitement est administré en ajout au traitement standard d'immunosuppresseur constitué de rituximab (375 mg/m² de surface corporelle par perfusion intraveineuse administré 1 fois par semaine pendant 4 semaines) ou de cyclophosphamide (15 mg/kg/jour par perfusion intraveineuse au jour 1 et à la semaine 2, 4, 7, 10 et 13 ou 2 mg/kg/jour par voie orale pendant 14 semaines), puis d'azathioprine (1 à 2 mg/kg/jour par voie orale jusqu'à la fin de l'étude).
- d Les patients du groupe prednisone ont reçu 1 dose de 45 ou 60 mg/jour de prednisone au départ, selon leur poids corporel (< 55 kg ou ≥ 55 kg, respectivement). Cette dose a été réduite graduellement pour atteindre 0 à la semaine 20.
- e Les différences d'incidence de la rémission entre les groupes ont été estimées à partir d'une pondération ajustée par l'inverse de la variance.
- f Une rémission est définie par un score de 0 sur l'échelle *Birmingham Vasculitis Activity Score* (BVAS) en l'absence d'utilisation de corticostéroïdes dans les 4 semaines précédant la semaine 26. Le BVAS évalue l'activité de la vascularite dans 9 systèmes d'organes, selon 56 items. Un score de 0 signifie une absence complète d'activité de la maladie.
- g Les analyses statistiques de ces coparamètres principaux ont été effectuées par approche hiérarchique afin de contrôler l'erreur de type I avec un alpha unilatéral de 0,025 selon la séquence suivante : non-infériorité à la semaine 26, non-infériorité à la semaine 52, supériorité à la semaine 52 et supériorité à la semaine 26.
- h La non-infériorité est démontrée si la borne inférieure de l'IC95 % de la différence entre les groupes est supérieure à -20 %. Advenant que la proportion de patients ayant une rémission dans le groupe avacopan soit inférieure à celle du groupe prednisone, la proportion de patients ayant une rémission dans ce dernier doit être d'au moins 40 %.
- i La supériorité est démontrée si la borne inférieure de l'IC95 % de la différence entre les groupes est supérieure à 0 lorsque le taux de rémission du groupe prednisone est d'au moins 60 % et 45 %, respectivement à la semaine 26 et 52.
- j Une rémission soutenue est définie par une rémission à la semaine 26 qui perdure jusqu'à la semaine 52 en l'absence d'utilisation de corticostéroïdes dans les 4 semaines précédant la semaine 52.

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

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique.
- Les risques de biais de sélection, de détection et d'attrition sont considérés comme faibles.
- La répartition aléatoire a été réalisée avec stratification selon des éléments cliniquement pertinents qui peuvent influencer les risques de récurrence. Les caractéristiques initiales des patients sont généralement bien équilibrées entre les groupes; seule une proportion plus importante de patients ayant reçu des corticostéroïdes dans le groupe prednisone que dans le groupe avacopan est notée, mais cette différence est peu susceptible d'influencer les résultats.
- Le nombre de patients à l'étude est adéquat selon le calcul de taille d'échantillonnage effectué au préalable. Par ailleurs, il est considéré comme important compte tenu de la rareté de la maladie.
- La durée de l'étude est suffisante pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'avacopan comme traitement d'induction de la rémission, qui s'étend généralement sur une période de 3 à 6 mois. Elle est cependant insuffisante pour évaluer adéquatement les bénéfices de l'avacopan comme traitement d'entretien de la rémission, qui est d'une durée d'au moins 24 mois (Mendel 2021).
- Les paramètres d'évaluation principaux portant sur l'induction et le maintien de la rémission sont jugés adéquats et correspondent à l'objectif de traitement des VAA en pratique.

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

- Le plan statistique est adéquat pour apprécier les coparamètres d'évaluation principaux. L'absence d'ajustement tenir compte de la multiplicité des analyses limite l'interprétation des paramètres secondaires et exploratoires considérés comme cliniquement importants, telles la mesure du DFGe ou la qualité de vie.
- Les analyses évaluant la non-infériorité ont été effectuées sur la population en intention de traiter modifiée et les données de la population *per protocole* ont été utilisées pour les analyses en l'appui, ce qui est approprié. Par ailleurs, la pertinence clinique de la marge de non-infériorité utilisée demeure incertaine.

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

- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Il s'agissait majoritairement de patients caucasiens (84 %) et un peu plus de la moitié était de sexe masculin (56 %). L'âge moyen des patients était de 61 ans et seuls 3 patients âgés de 12 à 17 ans ont participé à l'étude. La majorité (69 %) avait une vascularite nouvellement diagnostiquée, 43 et 57 % présentaient respectivement des anticorps anti-PR3 et anti-MPO, et 55 et 45 % avaient respectivement une GPA et une PAM. Au départ, le score BVAS était d'environ 16 dans les 2 groupes, ce qui correspond à une forme grave de VAA, selon les cliniciens consultés. Les reins (81 % dans les 2 groupes), la sphère oto-rhino-laryngologique (ORL) (45 et 42 % dans le groupe avacopan et prednisone, respectivement) et la cage thoracique (43 % dans les 2 groupes) étaient les organes le plus fréquemment affectés. Des symptômes généraux étaient présents chez 67 et 70 % des patients du groupe avacopan et prednisone, respectivement. Chez les patients présentant une atteinte rénale au départ sur l'échelle BVAS, le DFGe était d'environ 45 ml/min/1,73 m² dans les 2 groupes, ce qui correspond à une insuffisance rénale modérée.
- Les critères d'inclusion et d'exclusion ont permis de sélectionner une population considérée, selon les cliniciens, comme représentative de la population québécoise qui serait traitée par les médicaments à l'étude. L'exclusion des patients ayant une atteinte rénale ou pulmonaire importante est courante dans les études en VAA et considérée comme acceptable.
- La prednisone, traitement standard pour l'induction de la rémission chez les patients atteints d'une VAA, constitue un comparateur approprié. Le schéma posologique dégressif utilisé dans l'étude est jugé adéquat et similaire à ceux recommandés par l'association CanVasc (Mendel 2021).
- Utilisés comme traitement immunosuppresseur concomitant pour la phase d'induction, 65 % des patients de chacun des groupes ont reçu le rituximab, 31 %, le cyclophosphamide I.V. et 4 à 5 %, le cyclophosphamide *per os*. Ces traitements sont adéquats et administrés selon les recommandations de l'association CanVasc pendant les 26 premières semaines de l'étude (Mendel 2021). Cependant, des semaines 27 à 52, les patients ayant initialement reçu le rituximab (soit 2/3 des patients) n'ont reçu aucun immunosuppresseur comme traitement d'entretien. Cela ne correspond ni aux recommandations canadiennes ni à la pratique clinique et affecte la validité externe des résultats obtenus à la semaine 52.

Les résultats démontrent qu'après 26 semaines, la proportion de patients ayant atteint une rémission dans le groupe traité par l'avacopan est non inférieure à celle du groupe ayant reçu la prednisone. Elle n'est toutefois pas supérieure, la différence n'atteignant pas le seuil de signification statistique. À la semaine 52, la non-infériorité et la supériorité quant à la proportion de patients du groupe avacopan ayant maintenu leur rémission par rapport à celle du groupe prednisone ont été atteintes. Les analyses réalisées sur la population *per protocole* corroborent ces résultats.

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

Les patients recevant l'avacopan ont utilisé sur 52 semaines près de 65 % moins de corticostéroïdes que ceux ayant reçu le traitement à base de prednisone. Cette différence, principalement attribuable à l'utilisation de la prednisone prévue à l'étude, est par conséquent plus marquée pendant les 26 premières semaines de l'étude et correspond à une réduction totale quotidienne moyenne d'environ ■ mg pendant cette période. Cela s'est accompagné de variations des scores du *Glucocorticoid Toxicity Index* (GTI) en faveur de l'avacopan. De plus, une amélioration du DFGe numériquement en faveur du groupe avacopan a été observée aux semaines 26 et 52. Les résultats d'analyses de sous-groupes suggèrent que cet effet est d'une ampleur plus importante chez les patients qui présentaient au départ une insuffisance rénale sévère ($15 \leq \text{DFGe} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Les scores des échelles *36-Item Short Form Health Survey* (SF-36) et *EuroQoL Group 5-Dimensions 5-Level Questionnaire* (EQ-5D-5L) suggèrent une amélioration de la qualité de vie en faveur de l'avacopan à la semaine 26 et 52. Cependant, la valeur minimale cliniquement importante des différences entre les groupes pour les scores GTI, le DFGe ou les scores de qualité de vie n'est pas établie; par conséquent, la signification clinique des résultats portant sur ces paramètres demeure incertaine. En outre, toutes ces analyses sont exploratoires en l'absence d'ajustement pour tenir compte de la multiplicité des analyses.

En ce qui a trait à l'innocuité, la majorité des patients des 2 groupes (98 %) a rapporté au moins 1 EI; cependant, un plus grand nombre d'EI a été rapporté dans le groupe prednisone (2 139) que dans le groupe avacopan (1 779) malgré une durée d'exposition à l'avacopan 2 fois plus longue. Des observations similaires ont été faites concernant les EI graves. Une proportion moindre de patients du groupe avacopan a rapporté au moins un EI potentiellement mortel (4,8 % dans le groupe avacopan et 8,5 % dans le groupe prednisone) et le nombre d'événements rapportés était également moindre (8 dans le groupe avacopan et 22 dans le groupe prednisone). Au total, 6 décès sont survenus : 2 dans le groupe avacopan et 4 dans le groupe prednisone. Les EI les plus fréquents avec l'avacopan sont les céphalées (21 %), les nausées (24 %) et les vomissements (15 %). Une proportion similaire de patients a cessé le traitement en raison d'EI dans les 2 groupes (16 et 18 % dans les groupes avacopan et prednisone, respectivement). Moins de patients du groupe avacopan ont rapporté avoir un EI possiblement lié aux corticostéroïdes (66 % dans le groupe avacopan et 81 % dans le groupe prednisone). Cependant, le nombre de patients ayant eu une infection, une infection grave, une infection opportuniste grave ou une infection potentiellement mortelle ou mortelle était somme toute similaire dans les 2 groupes. La fréquence des anomalies de la fonction hépatique était légèrement supérieure dans le groupe avacopan (5 %) que dans le groupe prednisone (4 %).

Perspective du patient

Au cours de l'évaluation de l'avacopan, l'INESSS a reçu 2 communications, l'une provenant d'une patiente et l'autre, de l'association de patients *Vasculitis Foundation Canada*. La communication de cette dernière inclut la perspective de 46 patients canadiens, recueillie par le biais d'un sondage effectué d'avril à mai 2022 auprès de ses membres ainsi que celles d'un patient et d'une proche aidante d'une adolescente ayant reçu l'avacopan.

Les témoignages mettent en lumière le fait que la maladie peut se développer lentement ou rapidement et qu'elle conduit la majorité des patients à être hospitalisés au moins 1 fois. Les signes et symptômes rapportés par les patients incluent une fatigue grave, une perte de poids, une déformation du cartilage du nez, des symptômes ORL, des douleurs articulaires ou des éruptions cutanées. Il arrive que des patients

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

se présentent à l'urgence à cause d'une toux accompagnée de crachats sanguinolents ou d'une urine foncée ou mousseuse. Les communications rappellent que, malgré le traitement rapide de la maladie, environ le quart des patients mourront au cours de l'année qui suit, à cause d'une infection grave, d'une hémorragie pulmonaire, d'une insuffisance rénale ou d'une maladie rénale terminale. La majorité des patients survivent, mais doivent composer avec une grande fatigue ou avec une fonction pulmonaire ou rénale réduite du fait de la maladie.

Les patients documentent à quel point les VAA affectent leur qualité de vie et leur capacité à vaquer à leurs occupations quotidiennes. Notamment, ils mentionnent être victimes de stigma social et réduire leurs interactions sociales à cause de difformités, être incapables de travailler, de prendre soin d'eux ou de leurs proches ou souffrir d'anxiété, de dépression ou d'une détérioration de leur santé mentale. De plus, les suivis médicaux fréquents imposés par leur maladie et la dégradation de la fonction d'organes, particulièrement les reins, contribuent à diminuer leur qualité de vie et celle de leurs proches.

En plus du lourd fardeau de la maladie, les patients doivent également composer avec les EI parfois graves causés par leurs traitements, notamment les corticostéroïdes. Administrés à la plupart d'entre eux, à dose élevée ou sur une période prolongée, les corticostéroïdes causent des EI nombreux, bien connus, et parfois persistants. Ceux qui sont le plus fréquemment rapportés par les patients incluent un gain pondéral, des changements corporels, de l'insomnie, de l'anxiété ou une dépression, des sueurs nocturnes ou une augmentation de la pression sanguine, ce qui affecte négativement leur qualité de vie. Environ 1 patient sur 2 a dû recevoir des antibiotiques pour traiter une infection ou a souffert de symptômes gastro-intestinaux pendant la prise de prednisone. Les immunosuppresseurs comme le rituximab et le cyclophosphamide peuvent aussi causer des EI importants et représenter un fardeau additionnel pour les patients, notamment à cause de leur mode d'administration par perfusion.

Les patients souhaitent avoir accès à de nouveaux traitements ciblant les mécanismes physiopathologiques des VAA, qui leur permettraient de réduire l'usage des corticostéroïdes et qui diminueraient les EI délétères. Ils espèrent également pouvoir préserver leur fonction rénale fréquemment compromise par leur maladie.

Les patients ayant reçu l'avacopan l'ont utilisé après avoir été traités pendant un certain temps par la prednisone. Ils rapportent que l'avacopan a notamment fait diminuer leur fatigue et qu'il leur a permis de reprendre leurs activités quotidiennes, tout en améliorant leur qualité de vie et leur santé mentale, en renversant graduellement le gain pondéral causé par la prednisone, en réduisant les douleurs articulaires et en améliorant la fonction rénale. L'avacopan semble bien toléré, 1 des patients ayant rapporté des maux d'estomac qui se sont estompés après quelques jours d'utilisation. Les 2 patients disent être complètement asymptomatiques et profiter de gains substantiels de qualité de vie grâce à l'avacopan.

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu 2 communications de cliniciens. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent aussi de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Les VAA et leur prise en charge

Les cliniciens confirment que les VAA sont des maladies rares et mortelles en l'absence de traitement, dont l'incidence et la prévalence incertaines pourraient, au Canada, être plus importantes en milieu rural

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

qu'urbain. Ils soulignent qu'en raison de leur présentation multisystémique, les symptômes des VAA sont hétérogènes et de sévérité variable, ce qui retarde le diagnostic et influence le degré d'atteinte des organes.

Ils rapportent toutefois que la grande majorité des patients présente initialement des manifestations graves de la maladie, comme une atteinte rénale avec hématurie ou protéinurie importante, ou une atteinte pulmonaire hémorragique, qui requièrent leur hospitalisation ou leur admission aux soins intensifs. Cela facilite l'accès au plateau technique et à l'expertise multidisciplinaire permettant de poser le diagnostic. En cas de rechute, les hospitalisations sont moins fréquentes, car le suivi étroit des patients permet habituellement d'en déceler les 1^{ers} signes avant que l'atteinte devienne trop importante. Par ailleurs, la survenue d'infections parfois graves causées par les traitements administrés constitue l'une des raisons principales d'hospitalisation des patients atteints d'une VAA.

La prise en charge de la GPA et de la PAM varie selon la nature et la sévérité des atteintes aux organes, les comorbidités et la réponse antérieure aux traitements; elle n'est toutefois pas influencée par la présence ou l'absence d'anticorps ANCA. Elle vise à induire rapidement une rémission afin de minimiser les dommages aux organes puis à prévenir une rechute, laquelle augmente les risques de dommages aux organes. En pratique, une rémission est considérée comme atteinte lorsqu'il y a stabilisation ou normalisation de la fonction des organes atteints, évaluée cliniquement après 3 à 6 mois de traitement, sans égard à l'utilisation de corticostéroïdes.

Les cliniciens confirment que les corticostéroïdes comme la prednisone constituent la pierre angulaire du traitement d'induction de la rémission en ajout à des immunosuppresseurs, principalement le cyclophosphamide, l'azathioprine ou le rituximab. Ce dernier est l'immunosuppresseur généralement privilégié tout au long du traitement. Selon eux, ces traitements induisent une rémission chez 80 à 90 % des patients. Des ajustements sont souvent nécessaires afin de trouver un juste équilibre entre leur efficacité et leur toxicité. De plus, la durée du traitement d'entretien diffère d'un patient à l'autre; elle varie de 24 mois à 4 ans ou plus lorsque l'atteinte aux organes ou le nombre de rechutes est important, notamment.

Conscients des risques associés aux corticostéroïdes, les cliniciens s'efforcent d'effectuer leur sevrage rapidement tout en tenant compte de l'évolution clinique de la condition du patient, qui pourrait exiger une réduction de la vitesse du sevrage. En pratique, malgré les conséquences néfastes d'une faible dose de corticostéroïdes, une proportion importante de patients continue d'en recevoir pendant plusieurs mois ou plusieurs années, même après l'atteinte d'une rémission. Les cliniciens sont unanimes quant au caractère tangible des risques associés à l'utilisation des corticostéroïdes ainsi qu'à leur impact important et prolongé sur l'utilisation des soins de santé. Ils rapportent à titre d'exemple qu'il est désormais déconseillé de recourir à 1 dose quotidienne de 5 mg de prednisone dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, car les conséquences de l'exposition cumulative d'une faible dose de corticostéroïdes sur la survenue de fractures, d'hospitalisations et d'événements cardiovasculaires sont désormais bien documentées. Selon eux, il n'y a aucune raison de penser que le risque de tels événements chez des patients atteints de VAA exposés à une faible dose de corticostéroïdes serait moindre que chez ceux atteints de polyarthrite rhumatoïde.

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

Par ailleurs, les cliniciens ont mentionné que le sevrage des corticostéroïdes est parfois difficile chez certains patients plus âgés qui apprécient leurs effets anti-inflammatoires, métaboliques et stimulants. Cela les incite à les prolonger pendant plusieurs années, avec notamment pour résultante la survenue de plaies, de fractures ou de myopathies qui se produisent dans un contexte de comorbidités importantes considérant l'âge de la population atteinte d'une VAA. En outre, l'utilisation prolongée augmente d'autant plus les risques d'insuffisance surrénalienne lors du sevrage.

Besoin de santé

Les cliniciens sont d'avis que l'accès à de nouveaux traitements induisant une réduction substantielle des corticostéroïdes (dose initiale et dose cumulative) constituerait une avancée majeure dans le traitement des VAA, d'après l'expérience acquise dans d'autres maladies inflammatoires pour lesquelles de nouveaux traitements ont permis une réduction de leur usage. En outre, un diagnostic plus rapide permettrait de traiter précocement les patients avant la survenue de dommages importants aux organes, particulièrement aux reins. Selon eux, il est fréquent de voir des patients non diagnostiqués se présenter à l'urgence avec une atteinte rénale importante nécessitant d'emblée une dialyse. La préservation d'une fonction rénale acceptable facilite l'administration des médicaments, retarde la détérioration importante de la fonction rénale ou le besoin de dialyse. Tout gain sur la fonction rénale est important, car les rechutes sont fréquentes et augmentent les risques de dommages aux reins et les préjudices sur la qualité de vie.

Données d'efficacité et d'innocuité de l'avacopan

Les cliniciens considèrent que l'évaluation de la non-infériorité de l'avacopan par rapport à un traitement à base de prednisone pour l'induction et le maintien de la rémission est suffisante pour démontrer son efficacité comme traitement des formes graves de VAA. Ils estiment que le taux de rémission obtenu avec les 2 traitements est cliniquement pertinent et se compare à celui obtenu en clinique avec les traitements actuels. Ils soulignent que la définition de la rémission utilisée dans l'étude est plus stricte que celle considérée en pratique. Bien que le choix de la marge de non-infériorité soit peu justifié cliniquement, les intervalles de confiance des résultats ne s'approchent pas de la marge, ce qui est rassurant selon eux.

Ils considèrent également la réduction des doses de corticostéroïdes dans le groupe avacopan comme cliniquement importante. Selon eux, une réduction d'une telle ampleur devrait s'accompagner d'une réduction de plusieurs des EI liés aux corticostéroïdes, comme les effets cardiovasculaires, endocriniens, métaboliques, psychologiques ou dermatologiques. De plus, lorsque la dose quotidienne de corticostéroïdes est supérieure à 10 mg de prednisone ou de son équivalent, les patients se plaignent d'EI inconfortables comme l'anxiété, l'insomnie ou la difficulté à contrôler le diabète. Bien que difficile à quantifier, la survenue de ces EI constitue néanmoins une raison valable en pratique pour réduire les corticostéroïdes du fait de l'impact qu'ils ont tant sur la qualité de vie des patients que sur l'utilisation des soins de santé. Pour les cliniciens consultés, les résultats de l'étude suggèrent que les patients du groupe avacopan sont exposés à une dose susceptible de causer des EI perceptibles chez les patients pendant 4 semaines, comparativement à environ 20 semaines dans le groupe prednisone.

Compte tenu de l'importance de préserver la fonction rénale chez les patients atteints d'une VAA, l'amélioration du DFGe observée avec l'avacopan chez la population ayant une atteinte rénale au départ est jugée intéressante par les cliniciens. Bien qu'il n'existe pas de consensus quant à la différence minimale cliniquement significative pour ce paramètre, les cliniciens considèrent qu'une différence de 6 ml/min/1,73 m² est cliniquement pertinente, surtout lorsqu'elle est accompagnée d'une diminution de

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

la protéinurie. Plus particulièrement, dans le sous-groupe de patients ayant au départ une atteinte rénale sévère, l'amélioration d'environ 14 ml/min/1,73m² à la semaine 52 par rapport à la valeur au départ dans le groupe avacopan laisse présager que ce traitement pourrait permettre de retarder de quelques années le recours à la dialyse chez ces personnes les plus à risque, ce qui représenterait un gain substantiel de qualité de vie.

Certains cliniciens sont d'avis que le devis de l'étude ne permet pas de conclure quant à la durée optimale de traitement par l'avacopan ni de confirmer formellement son rôle comme traitement d'entretien de la rémission. Du fait que les dommages induits par le complément C5a se produisent précocement au cours d'une VAA (Moiseev 2020, Trivioli 2020), ils doutent de la pertinence du traitement par l'avacopan pendant la phase d'entretien. De plus, l'absence de poursuite du traitement au rituximab empêche de connaître l'ampleur des effets que pourrait avoir l'avacopan utilisé en ajout aux traitements d'entretien usuels. Cependant, compte tenu de la gravité de la maladie, les cliniciens estiment que le maintien des effets de l'avacopan de la semaine 26 à la semaine 52, particulièrement ceux sur le DFGe, est suffisant pour considérer comme cliniquement pertinents les résultats à la semaine 52. En contrepartie, certains d'entre eux considèrent que ces résultats pourraient suggérer que le rituximab n'est pas indispensable au maintien de la rémission. Par ailleurs, en s'appuyant sur les résultats de l'étude MAINRISTAN2 (Charles 2018), l'association CanVasc inclut dans ses recommandations la possibilité d'une administration au besoin de rituximab pendant la phase d'entretien, ajustée en fonction de certains marqueurs de la maladie (Mendel 2021). Il est possible, selon ces cliniciens, que l'avacopan fasse diminuer l'utilisation du rituximab en favorisant la mise en place de ce protocole personnalisé d'administration, et qu'il ait ainsi pour effet de réduire les EI de cet immunosuppresseur. Cela reste cependant à démontrer.

Le profil d'innocuité de l'avacopan apparaît somme toute acceptable aux yeux des cliniciens. Plusieurs des EI généralement attribués aux corticostéroïdes surviennent moins fréquemment avec l'avacopan, à l'exception des infections. Cela pourrait s'expliquer par l'utilisation concomitante d'immunosuppresseurs, l'utilisation des corticostéroïdes au début de l'étude ou l'immunomodulation induite par l'avacopan. Les altérations de la fonction hépatique observées avec l'avacopan, quoique peu fréquentes, préoccupent toutefois les cliniciens. Dans l'attente de données permettant de prédire leur survenue, les bilans hépatiques réguliers habituellement effectués chez les patients atteints d'une forme grave de VAA devraient permettre de les détecter sans ajouter au suivi usuel des patients.

Place dans la thérapie

L'expérience clinique avec l'avacopan demeure limitée au Québec. Chez la dizaine de patients des cliniciens consultés l'ayant reçu, une rémission a pu être observée, accompagnée d'amélioration des atteintes rénales. Par crainte de voir des EI se produire (p. ex. insuffisance surrénalienne), les corticostéroïdes n'ont pas été cessés chez tous les patients dans les 4 semaines suivant l'amorce de l'avacopan, comme cela a été fait dans l'étude ADVOCATE. Cette pratique pourrait cependant changer avec l'expérience clinique acquise pour réaliser un sevrage aussi rapide que dans l'étude. Puisque chaque capsule a une teneur de 10 mg, la prise de 6 capsules est nécessaire pour fournir 1 dose quotidienne de 60 mg (3 capsules 2 fois par jour). Selon les cliniciens, cela pourrait engendrer des problèmes d'observance et affecter l'efficacité du traitement en vie réelle. Par ailleurs, ils estiment qu'il n'y a pas de raison de croire qu'un retraitement à l'avacopan serait inefficace en cas de rechute, bien qu'il n'existe pas de données probantes le confirmant.

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

Selon les cliniciens, les résultats de l'étude ADVOCATE permettent de considérer l'avacopan comme une option de traitement pouvant remplacer en partie la prednisone afin d'induire la rémission de formes systémiques graves de la GPA ou de la PAM. Utilisé chez tous les patients atteints de ces formes graves de VAA, quels que soient leurs comorbidités ou les organes atteints, l'avacopan permettrait de limiter considérablement l'utilisation des corticostéroïdes et leur toxicité, particulièrement durant la phase d'induction de la rémission. Cela marquerait un tournant majeur dans le traitement des VAA. Selon eux, avec l'expérience clinique acquise, la confirmation de ses effets sur les reins et le maintien d'un profil d'innocuité acceptable, l'avacopan pourrait devenir le traitement standard pour l'induction de la rémission d'une VAA.

Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique

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

- La GPA et la PAM sont des maladies multi-systémiques rares, hétérogènes, imprévisibles et souvent récidivantes, dont l'incidence culmine autour de l'âge de 60 à 70 ans. Non traitées, ces maladies sont mortelles. Présente chez une majorité de patients, l'atteinte rénale est le prédicteur le plus important de morbidité.
- La prise en charge repose sur l'usage de corticostéroïdes et d'immunosuppresseurs (rituximab, cyclophosphamide ou azathioprine) qui vise à réduire rapidement l'inflammation afin de minimiser les dommages aux organes et à prévenir une rechute. Efficaces chez la majorité des patients, les EI qu'ils causent contribuent toutefois au fardeau de la maladie.
- Il existe un besoin de nouvelles options de traitement au moins aussi efficaces que celles utilisées actuellement, ayant un profil d'innocuité plus favorable que ces dernières ou permettant de réduire leur utilisation et leur toxicité. Les cliniciens consultés estiment qu'une réduction substantielle de l'utilisation des corticostéroïdes constituerait une avancée majeure dans le traitement des VAA.
- L'avacopan est un antagoniste sélectif du récepteur du complément C5a; il bloquerait notamment l'activation des polynucléaires neutrophiles qui jouent un rôle clé dans la physiopathologie des VAA, particulièrement en phases précoces de la maladie.
- Les résultats d'une étude de phase III de bonne qualité méthodologique démontrent que l'avacopan induit une rémission chez une proportion de patients non inférieure à celle ayant reçu un traitement à base de prednisone; le taux d'induction de la rémission n'est toutefois pas supérieur. Les résultats concernant le maintien de la rémission (analyses de non-infériorité et de supériorité) sont empreints d'incertitude en raison de l'absence de traitement d'entretien chez 2/3 des patients de l'étude.
- Les résultats d'analyses exploratoires suggèrent que l'utilisation de l'avacopan pourrait faire réduire la survenue des EI liés aux corticostéroïdes et procurer des gains de qualité de vie. De plus, une amélioration du DFG_e, par rapport à la valeur de départ, jugée cliniquement importante par les cliniciens consultés a été observée chez les patients ayant au départ une insuffisance rénale sévère. Les cliniciens estiment ainsi que l'utilisation de l'avacopan pourrait retarder le recours à la dialyse.
- Pour la majorité des cliniciens consultés, la persistance de l'effet, observée dans le groupe ayant reçu l'avacopan, est suffisante pour justifier la poursuite du traitement jusqu'à 52 semaines considérant la gravité de la maladie, et ce, malgré l'absence de traitement d'entretien chez 2/3 des patients de l'étude. Ce problème de validité externe amène toutefois certains d'entre eux à se

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

demander si l'avacopan pourrait permettre d'ajuster la fréquence d'administration du traitement immunosuppresseur donné en concomitance comme traitement d'entretien.

- Le profil d'innocuité de l'avacopan est considéré comme acceptable par les cliniciens. Bien que peu fréquentes, les anomalies de la fonction hépatique observées nécessiteront tout de même une surveillance.
- Dans les lettres reçues par l'INESSS, les patients ayant été traités par l'avacopan mentionnent avoir constaté une amélioration de leur capacité fonctionnelle, de leur santé mentale et de leur qualité de vie.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès sont majoritairement d'avis que la valeur thérapeutique de l'avacopan est reconnue pour le traitement de formes graves de la granulomatose avec polyangéite (GPA) et de la polyangéite microscopique (PAM).

Motifs de la position majoritaire

- Les membres reconnaissent le besoin de nouveaux traitements procurant rapidement une rémission chez les patients touchés par une forme grave de la GPA ou de la PAM limitant les conséquences de la maladie sur leurs organes, particulièrement les reins. Ils conviennent du besoin important de réduire l'utilisation de corticostéroïdes en raison de la contribution considérable de leurs nombreux effets indésirables au fardeau de la maladie.
- Les membres reconnaissent que l'avacopan, en ajout à un traitement standard, induit un taux de rémission similaire à celui obtenu avec un schéma posologique dégressif de prednisone et pourrait réduire de façon notable la quantité de corticostéroïdes utilisés et leurs effets indésirables. Ils sont sensibles à l'avis des cliniciens qui estiment que l'ampleur de l'amélioration du débit de filtration glomérulaire obtenue avec l'avacopan est cliniquement pertinente et admettent que ce dernier pourrait retarder le recours à la dialyse, particulièrement chez les patients dont l'atteinte rénale est importante. Ils considèrent que l'amélioration des scores de qualité de vie des patients confirme l'importance des bénéfices cliniques observés et jugent plausible que l'avacopan soit tout autant efficace dans le cas d'une rechute.
- Considérant la gravité de la maladie, les membres estiment que les observations suggérant le maintien des bénéfices obtenus avec l'avacopan, notamment les effets rénaux, justifient la poursuite du traitement jusqu'à 52 semaines, malgré l'absence d'un traitement d'entretien optimal dans l'étude évaluée. De plus, ils sont sensibles à l'avis de certains cliniciens qui entrevoient dans ces résultats la possibilité d'éventuellement réduire la fréquence d'administration du rituximab et, donc, ses effets indésirables.
- Les membres partagent les préoccupations des cliniciens concernant le risque d'anomalies de la fonction hépatique pouvant survenir avec l'utilisation de l'avacopan. Ils sont toutefois rassurés, puisque ces altérations pourront être détectées lors des bilans hépatiques réguliers effectués de routine chez les patients atteints d'une forme grave de la GPA ou de la PAM.

Motifs de la position minoritaire

- Les membres en défaveur de la reconnaissance de la valeur thérapeutique considèrent que les effets de l'avacopan sont modestes et qu'ils ne sont démontrés que pour sa non-infériorité concernant l'induction d'une rémission par rapport à un traitement à base de

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

prednisone. Les avantages présumés de l'utilisation de l'avacopan sur la réduction de la toxicité de corticostéroïdes ou la préservation de la fonction rénale s'appuient sur des résultats qu'ils jugent empreints d'incertitude, quant à leur signification tant statistique que clinique. Le problème de validité externe rajoute à l'incertitude des bénéfices pouvant être obtenus avec l'avacopan en vie réelle dans la phase d'entretien de la rémission.

- Comme l'avacopan n'élimine pas l'usage des corticostéroïdes, les membres mettent en doute son impact global sur la réduction de la toxicité de ces derniers. Selon eux, puisqu'il s'agit d'une maladie chronique et que des rechutes sont fréquentes, la dose cumulative de corticostéroïdes pourrait atteindre des seuils susceptibles de causer des effets indésirables en dépit de l'utilisation de l'avacopan.
- Les membres estiment que les effets indésirables de l'avacopan, comme les anomalies hépatiques, pourraient amoindrir l'impact de la réduction potentielle de la toxicité liée aux corticostéroïdes.

JUSTESSE DU PRIX

Les coûts d'acquisition de Tavneos^{MC} et de son principal comparateur par épisode de la maladie se trouvent dans le tableau suivant.

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

Coût d'acquisition de Tavneos^{MC} et de son principal comparateur pour la phase d'induction de la rémission

Médicaments	Posologie considérée ^a	Prix unitaire ^b	Coût d'acquisition du traitement pour 26 semaines ^c
Avacopan, Caps. Tavneos ^{MC}	30 mg 2 fois par jour pendant 26 semaines	34,25 \$/10 mg	37 397 \$ ^{d,e}
COMPARATEUR			
Prednisone, Co. Winpred ^{MC} et versions génériques	Semaine de traitement	Protocole PEXIVAS ^{c,f}	0,11 \$/1 mg 0,02 \$/5 mg 0,17 \$/50 mg 12 \$ ^d
	1	75 mg/jour	
	2	40 mg/jour	
	3-4	30 mg/jour	
	5-6	25 mg/jour	
	7-8	20 mg/jour	
	9-10	15 mg/jour	
	11-12	12,5 mg/jour	
	13-14	10 mg/jour	
	15-18	7,5 mg/jour	
19-26	5 mg/jour		

Caps. : Capsule; Co. : Comprimé.

- a La posologie considérée est celle recommandée dans les monographies de produit ou celle correspondant à l'usage clinique courant.
- b Il s'agit du prix de vente garanti soumis par le fabricant ou de ceux de la *Liste des médicaments* (février 2024).
- c Ce calcul tient compte d'une utilisation en continu et d'une adhésion parfaite au traitement. Ce coût est calculé pour une personne de 76 kg, le cas échéant. Il exclut toutefois le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- d L'avacopan ou la prednisone sont utilisés en association à un traitement immunosuppresseur de fond comme le rituximab ou le cyclophosphamide. Il n'est pas attendu que ce dernier diffère lorsqu'il est utilisé avec l'avacopan ou avec la prednisone. Son coût d'acquisition n'a pas été calculé.
- e L'usage de l'avacopan n'élimine pas le recours aux corticostéroïdes. D'après l'étude ADVOCATE, il est possible de prévoir un coût d'acquisition supplémentaire d'environ 3 \$ pour la prednisone (Winpred^{MC} et versions génériques) pour 26 semaines de traitement.
- f Le protocole diffère pour les patients dont le poids varie de 50 et 70 kg ainsi que pour ceux pesant moins de 50 kg. En contexte réel de soins, la posologie considérée est également individualisée au besoin. D'autres protocoles de sevrage des corticostéroïdes sont possibles (Mendel 2021).

Phase de maintien de la rémission

L'avacopan peut être poursuivi en phase de maintien de la rémission pour un total de 52 semaines de traitement, phase d'induction incluse. Ces 26 semaines de traitement additionnelles représentent un coût d'acquisition d'environ 37 397 \$, pour un total de 74 795 \$. Il vient s'ajouter à celui du traitement standard d'entretien. Selon les cliniciens consultés par l'INESSS, il est plausible que ce traitement standard soit ajusté selon que le patient poursuit l'avacopan ou non. L'incertitude entourant cette hypothèse est toutefois trop importante au moment de cette évaluation pour en tenir compte et reste à être démontrée. Le traitement d'entretien standard n'est donc pas considéré comme un élément différentiel. À des fins de simplification, son coût d'acquisition n'a pas été calculé.

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

RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

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

Principales caractéristiques de l'analyse de l'INESSS

Type d'analyse	Coût-utilité, selon une approche déterministe
Population ciblée	Patients adultes atteints de vascularites à autoanticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) (granulomatose avec polyangéite [GPA] et polyangéite microscopique [PAM]) actives et graves, en appoint au traitement standard
Traitements comparés	Scénario de référence : Avacopan comparativement à la prednisone
Perspective de l'analyse retenue	Ministère de la Santé et des Services sociaux
Horizon temporel	À vie (53 ans)
Modèle et modélisation	<p>Représentation adaptée du modèle de Markov soumis :</p> <p>LÉGENDE Ind. : Induction IRT : Insuffisance rénale terminale</p>
Principale source des données cliniques	ADVOCATE (Jayne 2021)
Coûts considérés	D'acquisition du médicament, de suivi clinique, de gestion des effets indésirables et d'hospitalisation

Principales modifications effectuées par l'INESSS

- Efficacité comparative par épisode :
 - Rémission clinique à la semaine 26 : L'INESSS constate que le fabricant a accordé un bénéfice à l'avacopan en termes de proportion de patients ayant atteint la rémission, alors que sa supériorité n'a pas été démontrée. L'Institut a plutôt retenu une efficacité similaire des 2 traitements à la semaine 26.
 - Rémission clinique soutenue à la semaine 52 : La validité externe de la phase d'entretien de l'étude entache le résultat de supériorité de l'avacopan pour le maintien de la rémission à 1 an. L'avantage de l'avacopan à maintenir la rémission des semaines 27 à 52 chez un plus grand nombre de patients comparativement à la prednisone a été retiré dans l'analyse de l'INESSS.
- Fonction rénale : En se basant sur les résultats de l'étude pivot portant sur la variation du DFGe, le fabricant estime que l'avacopan pourrait retarder davantage la détérioration vers une insuffisance rénale terminale comparativement à la prednisone. Toutefois, l'INESSS ne retient pas cette

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

hypothèse dans son scénario de référence compte tenu de la faible qualité de la preuve et de la signification clinique des résultats, qui demeure incertaine. Il a réintégré ce bénéfice dans les scénarios exploratoires A et B, mais uniquement chez les patients ayant un DFGe de $< 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$, chez qui l'amélioration du DFGe comparativement au groupe prednisone pourrait être plus importante (Jayne 2021). La différence entre ces 2 scénarios exploratoires repose sur la référence retenue pour quantifier le ralentissement de la progression vers l'état d'insuffisance rénale terminale en fonction du niveau du DFGe (Brix 2018 pour le scénario A et Gercik 2020 pour le scénario B).

- Valeur d'utilité : Une approche par type de traitement, plutôt que par état de santé, a été privilégiée par l'INESSS pour valoriser la différence d'exposition aux corticostéroïdes et les EI associés.
- Hospitalisation : Un avantage accordé par le fabricant à l'avacopan au regard du risque et de la durée d'hospitalisation a été retiré dans le scénario de référence de l'INESSS. L'ampleur de la réduction sur le recours aux soins de santé, spécifiquement liée à l'induction de la rémission ou encore aux EI découlant de la différence d'exposition aux corticostéroïdes, n'est pas adéquatement documentée. Puisque l'hypothèse pourrait être plausible, notamment en tenant compte de la diminution de la toxicité des corticostéroïdes, l'avantage a été considéré dans les scénarios exploratoires A et B.

Principale limite relevée par l'INESSS

- Validité des valeurs d'utilité : La différence des valeurs d'utilité entre les 2 groupes de l'étude pivot n'est pas statistiquement significative à 26 semaines. Cependant, toute réduction d'exposition aux corticostéroïdes est cliniquement importante, d'après les cliniciens consultés. Le profil d'effets indésirables des corticostéroïdes est bien documenté. L'INESSS a donc retenu cette différence à 26 semaines, appliquée sur une durée approximative d'un an, dans son scénario de référence : celle à 52 semaines est entachée par la validité externe. Il a tout de même considéré cette dernière dans le scénario exploratoire C.
- Durée de l'application des valeurs d'utilité : L'INESSS a opté pour la prolongation du gain de la qualité de vie au-delà de la durée de traitement à l'avacopan afin que l'effet ne s'estompe pas immédiatement à la fin du traitement. Il est difficile de prévoir l'impact de cette limite sur les résultats.

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

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant Tavneos^{MC} à la prednisone pour le traitement des vascularites à autoanticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (granulomatose avec polyangéite et polyangéite microscopique) actives et graves

	Δ AVG	Δ QALY	Δ Coût (\$)	RCUI (\$/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIO DE RÉFÉRENCE				
INESSS				
SCÉNARIO DE RÉFÉRENCE ^a	0,00	0,03	99 021	3 233 574 ^b
SCÉNARIO EXPLORATOIRE A ^c	0,05	0,07	49 287	737 799
SCÉNARIO EXPLORATOIRE B ^d	0,13	0,12	45 886	376 462
SCÉNARIO EXPLORATOIRE C ^e	0,00	0,08	99 021	1 293 430
Pour atteindre les RCUI ci-dessous, le prix de vente garanti de Tavneos ^{MC} doit être réduit d'au moins :				
50 000 \$/QALY gagné				96 %
100 000 \$/QALY gagné				94 %

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; DFGe : Débit de filtration glomérulaire estimé; MSSS : Ministère de la Santé et des Services sociaux; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental.

- a D'autres modifications, de moindre importance, ont été apportées au scénario de référence du fabricant, notamment quant aux coûts d'acquisition des traitements et à l'âge moyen de la cohorte.
- b L'utilisation de la perspective sociétale a un impact marginal sur les résultats.
- c Scénario selon lequel l'avacopan pourrait être associé à des coûts d'hospitalisation moindres et retarder davantage la progression vers une insuffisance rénale terminale comparativement à la prednisone, chez les patients présentant un DFGe < 30 ml/min/1,73m². L'ajustement du risque d'insuffisance rénale terminale a été effectué à partir d'un rapport de risque instantané estimé dans l'étude de Brix (2018).
- d Scénario selon lequel l'avacopan pourrait être associé à des coûts d'hospitalisation moindres et retarder davantage la progression vers une insuffisance rénale terminale comparativement à la prednisone, chez les patients ayant un DFGe < 30 ml/min/1,73m². L'ajustement du risque d'insuffisance rénale terminale a été effectué à partir d'un rapport de risque instantané estimé dans l'étude de Gercik (2020).
- e Scénario selon lequel la différence de la valeur d'utilité (dérivée du questionnaire EQ-5D-5L) entre les 2 traitements à 52 semaines a été retenue et appliquée approximativement sur 1 an, bien que cette mesure soit entachée par la validité externe (Jayne 2021).

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

Les formes graves de la GPA et de la PAM sont des maladies chroniques au potentiel de dommage aux organes et aux taux de morbidité et de mortalité élevés. Les dommages peuvent être permanents et invalidants, telle la progression d'une insuffisance rénale grave vers la dialyse ou la transplantation. Cela se traduit par un nombre important de visites médicales ou d'hospitalisations en raison de la maladie. Il est possible que l'amélioration de la fonction rénale procurée par l'avacopan soit cliniquement significative, selon les cliniciens. Il n'existe cependant aucune donnée permettant d'évaluer l'impact de l'avacopan sur l'utilisation des soins de santé ou les hospitalisations liées aux VAA.

Le traitement de la GPA et de la PAM s'accompagne presque toujours de corticostéroïdes. Leur utilisation peut provoquer des EI et des complications, surtout s'ils sont utilisés à long terme. Le maintien de la rémission en cessant les corticostéroïdes ou, à tout le moins, en utilisant la plus faible dose possible est un objectif important du traitement. Comme le taux d'induction de la rémission obtenu avec l'avacopan est non inférieur à celui d'un schéma posologique dégressif de prednisone, l'avacopan pourrait être utilisé en remplacement de cette dernière dans l'objectif de réduire son utilisation et sa toxicité. Cela pourrait

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

contribuer à faire diminuer les risques associés aux corticostéroïdes, notamment les risques d'ostéoporose et de fractures, qui sont préoccupants chez une population atteinte de VAA typiquement plus âgée; il n'existe cependant aucune donnée permettant d'apprécier l'impact de l'avacopan sur la survenue de ces effets indésirables. La diminution ou l'arrêt de la prise de corticothérapie orale serait bénéfique à l'ensemble des composantes du système de santé.

Les conséquences de la forme grave de la maladie peuvent grandement affecter la qualité de vie du patient et sa productivité, et avoir un impact sur ses proches. Par ailleurs, certains patients, bien qu'en rémission clinique, doivent composer avec des symptômes persistants et suffisamment dérangeants pour affecter leur fonctionnement sur le plan tant personnel que professionnel.

La diminution des rechutes, la préservation des organes, la diminution de la toxicité cumulative des traitements, notamment celle des corticostéroïdes, ainsi que l'amélioration de la qualité de vie des patients constitueraient des bénéfices tangibles pour l'ensemble des composantes du système de santé.

Analyse d'impact budgétaire

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

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

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

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Valeurs (valeurs autres)	
	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre annuel de personnes admissibles au traitement (sur 3 ans)	■, ■ et ■	91, 92 et 92 (70, 70 et 71) (137, 138 et 139)
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché de l'avacopan (sur 3 ans)	■, ■ et ■ %	85, 85 et 85 % ^a
Principale provenance de ces parts de marché	Prednisone	
Intégration des patients dans l'analyse	■	Progressive
COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT		
Adhésion au traitement	■ %	
Coût moyen par personne traitée	Avacopan Prednisone	65 245 \$ s. o. ^b
	■ \$ ■ \$	

s. o. : Sans objet.

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

b À des fins de simplification, le coût d'acquisition de la prednisone n'a pas été retenu dans l'analyse de l'INESSS compte tenu de son coût unitaire, des différents protocoles de sevrage possibles et de l'individualisation de la posologie, et puisque l'avacopan n'élimine pas le recours aux corticostéroïdes.

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

- Population admissible au traitement : Le fabricant a utilisé une approche épidémiologique afin de circonscrire le nombre annuel de patients admissibles. L'INESSS a recouru plutôt aux données médico-administratives auxquelles il a accès pour l'estimer.
- Parts de marché : Des parts supérieures à celles du fabricant ont été retenues par l'INESSS. D'après l'avis des cliniciens consultés, la quasi-totalité des patients nouvellement diagnostiqués recevrait l'avacopan alors qu'un peu moins de patients recevraient le traitement en cas de rechute. Il est attendu que l'avacopan s'insère rapidement au sein du traitement standard advenant son inscription.

Limite de l'analyse :

Étant donné la rareté de la maladie, il existe de l'incertitude entourant l'estimation de l'incidence. D'ailleurs, le nombre de patients identifiés dans les bases de données auxquelles l'INESSS a accès peut également varier substantiellement selon l'approche retenue. Pour cette raison, une analyse de sensibilité a été effectuée en faisant varier le nombre de patients admissibles annuellement. Le scénario de référence ainsi que la borne supérieure de l'analyse de sensibilité reposent sur les données de facturation de la RAMQ, dont l'ordre de grandeur est appuyé par l'étude d'Anderson (2013). La borne inférieure est informée par les données d'hospitalisation (MED-ÉCHO) étayées par l'étude de Bataille (2022).

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

Impacts budgétaires de l'inscription de Tavneos^{MC} sur les listes de médicaments pour le traitement d'appoint des patients adultes atteints de vascularites à autoanticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (granulomatose avec polyangéite et polyangéite microscopique actives et graves)

Perspective du budget de la RAMQ		An 1	An 2	An 3	Total
FABRICANT	Nombre de personnes	■	■	■	■
	Impact brut ^{a,b}	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
	Impact net ^c	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
INESSS	Nombre de personnes	78	150	150	234 ^d
	Impact brut ^{a,b}	2 728 723 \$	5 171 122 \$	5 177 622 \$	13 077 467 \$
	Impact net ^c	2 678 483 \$	5 197 457 \$	5 205 582 \$	13 081 522 \$
	Analyses de sensibilité déterministes	Scénario inférieur ^e			10 097 049 \$
Scénario supérieur ^f			19 656 623 \$		

- a À des fins de simplification, ces coûts sont présumés entièrement assumés par la RAMQ, alors que dans les faits, certaines catégories de bénéficiaires en assument une partie par le biais d'une franchise et d'une coassurance. Également, les établissements de santé peuvent en assumer une partie à l'amorce du traitement ou en cas d'hospitalisation.
- b Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- c Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- d Nombre total de personnes qui auront amorcé le traitement sur 3 ans.
- e Les estimations sont réalisées, sur l'impact net, en tenant compte d'un nombre de personnes admissibles inférieur (70, 70 et 71 sur 3 ans).
- f Les estimations sont réalisées, sur l'impact net, en tenant compte d'un nombre de personnes admissibles supérieur (137, 138 et 139 sur 3 ans).

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

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

Valeur thérapeutique

- La GPA et la PAM sont des maladies rares et mortelles lorsqu'elles ne sont pas traitées.
- Les corticostéroïdes et les immunosuppresseurs (rituximab, cyclophosphamide ou azathioprine) constituent le standard de soins au Québec pour les patients atteints d'une forme grave de la GPA ou de la PAM.
- Il existe un besoin de nouveaux traitements au moins aussi efficaces que ceux utilisés actuellement, présentant un profil d'innocuité plus favorable que ces derniers ou permettant d'en réduire l'utilisation et d'en limiter la toxicité.
- Les résultats de l'étude ADVOCATE démontrent que l'avacopan induit une rémission chez une proportion de patients qui est non inférieure à celle ayant reçu un traitement à base de prednisone, tout en limitant les quantités de corticostéroïdes nécessaires pour y parvenir, ce qui pourrait réduire la survenue des EI qu'ils causent.
- Considérée comme cliniquement importante, particulièrement dans le sous-groupe de patients ayant au départ une atteinte rénale sévère, l'amélioration du DFGe induite par l'avacopan pourrait retarder le recours à la dialyse. Ces bénéfices cliniques semblent se maintenir avec la poursuite du traitement jusqu'à 52 semaines.

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

- Les limites de l'étude compromettent la capacité à déterminer la durée optimale de traitement par l'avacopan.
- Le profil d'innocuité de l'avacopan est considéré comme acceptable par les cliniciens, quoiqu'une surveillance de la fonction hépatique sera nécessaire pour mitiger le risque peu fréquent, mais possiblement grave d'anomalies associé à son utilisation.
- Des gains de capacité fonctionnelle, de santé mentale et de qualité de vie ont été constatés par les patients ayant utilisé l'avacopan.

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

- Le prix de vente garanti de 1 capsule de 10 mg est de 34,25 \$. Il faut toutefois 6 capsules quotidiennement pour respecter la posologie. Ainsi, le coût pour 1 an de traitement, en incluant l'induction de la rémission et son maintien, est de 74 795 \$.
- Une analyse coût-utilité a été retenue pour évaluer l'efficacité de l'avacopan. Comparativement à la prednisone, le RCUI est estimé à environ 3,2 M\$/QALY gagné dans le scénario de référence.
- Lorsque différents bénéfices supplémentaires sont explorés, le RCUI reste au-delà des seuils usuels.
- Pour obtenir un RCUI de 50 000 et de 100 000 \$/QALY gagné, le prix de vente garanti de l'avacopan doit être respectivement réduit d'au moins 96 et 94 %.

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

- Des coûts d'environ 13,1 M\$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ au cours des 3 premières années suivant l'inscription de l'avacopan. Ces estimations reposent sur l'hypothèse selon laquelle 234 patients seraient traités au cours de ces années.
- L'impact budgétaire attendu sur 3 ans varie de 10,1 à 19,7 M\$ lorsque le nombre de personnes admissibles est modifié d'après différentes sources de données.
- L'avacopan pourrait faire réduire l'utilisation des ressources en soins de santé, notamment celle liée à l'insuffisance rénale découlant de la maladie ou à la toxicité induite par les corticostéroïdes. Il n'existe cependant pas de données permettant d'évaluer l'ampleur de cette réduction et son impact.

Délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi

Les membres du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès sont unanimement d'avis de ne pas inscrire Tavneos^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement des formes graves de la granulomatose avec polyangéite (GPA) et de la polyangéite microscopique (PAM).

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

Motifs de la position unanime

- Les membres reconnaissent que l'avacopan induit la rémission de formes graves de la GPA et de la PAM de façon au moins aussi efficace qu'un schéma posologique dégressif de prednisone et qu'il réduit l'usage des corticostéroïdes.
- Ils sont toutefois d'avis que, bien que probables, les bénéfices de l'avacopan sur la réduction des effets indésirables liés aux corticostéroïdes, l'amélioration du débit de filtration glomérulaire et la qualité de vie des patients sont empreints d'incertitude, particulièrement ceux pouvant découler de son usage comme traitement d'entretien.

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

- Les membres estiment que l'avacopan ne constitue pas une option de traitement efficiente à ce prix de vente garanti. Ce rapport entre le coût et l'efficacité est jugé particulièrement défavorable.

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

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

Advenant une entente d'inscription concernant Tavneos^{MC}, l'indication reconnue proposée pour le traitement de formes graves de la granulomatose avec polyangéite ou de la polyangéite microscopique serait la suivante :

- ◆ pour le traitement d'induction de la rémission suivi au besoin du traitement d'entretien des adultes souffrant d'une forme grave de la granulomatose avec polyangéite ou de la polyangéite microscopique, en appoint à un traitement immunosuppresseur standard.

L'autorisation est d'une durée maximale de 12 mois par épisode, et comprend un traitement d'induction de 6 mois pouvant être suivi d'un traitement d'entretien. L'autorisation est accordée à raison d'une dose maximale quotidienne de 60 mg.

Une autorisation peut être accordée par la suite pour tout nouvel épisode de la maladie, selon les modalités de traitement précitées.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Anderson K, Klassen J, Stewart SA, et coll.** Does geographic location affect incidence of ANCA-associated renal vasculitis in northern Saskatchewan. Canada? *Rheumatology*. 2013;52(10):1840-4.
- **Bataille PM, Durel CA, Chauveau D, et coll.** Epidemiology of granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis in adults in France. *J Autoimmun*. 2022;133:102910.
- **Brix SR, Noriega M, Tennstedt P, et coll.** Development and validation of a renal risk score in ANCA-associated glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2018;94(6):1177-88.
- **CanVasc.** Vasculitides. 2022. [En ligne. Page consultée le 5 février 2024]. Disponible à : <https://canvasc.ca/vasculitides/>
- **Charles P, Terrier B, Perrodeau E, et coll.** Comparison of individually tailored versus fixed-schedule rituximab regimen to maintain ANCA-associated vasculitis remission: results of a multicentre, randomised controlled, phase III trial (MAINRITSAN2). *Ann Rheum Dis*. 2018;77(8):1143-9.
- **Falk RJ, Merkel PA, King TE Jr.** Granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis: Clinical manifestations and diagnosis. *UpToDate*. Mis à jour le 26 juin 2023.
- **Famorca L, Twilt M, Barra L, et coll.** Development of canadian recommendations for the management of ANCA-associated vasculitides: results of the national needs assessment questionnaire. *Open Rheumatol J*. 2015;9:16-20.
- **Flossman O, Bacon P, de Groot K, et coll.** Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(3):488-94.
- **Geetha D, Jefferson JA.** ANCA-associated vasculitis: core curriculum 2020. *Am J Kidney Dis*. 2020;75(1):124-37.
- **Gercik O, Bilgin E, Solmaz D, et coll.** Histopathological subgrouping versus renal risk score for the prediction of end-stage renal disease in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(5):675-6.

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

- **Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, et coll.** Avacopan for the treatment of ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2021;384(7):599-609.
- **Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et coll.** 2012 revised international Chapel Hill consensus conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):1-11.
- **Mendel A, Ennis D, Go E, et coll.** CanVasc consensus recommendations for the management of antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis: 2020 Update. *J Rheumatol.* 2021 Apr;48(4):555-66.
- **Moiseev S, Lee JM, Zykova A, et coll.** The alternative complement pathway in ANCA-associated vasculitis: further evidence and a meta-analysis. *Clin Exp Immunol.* 2020;202(3):394-402.
- **Mukhtyar C, Flossmann O, Hellmich B, et coll.** Outcomes from studies of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a systematic review by the european league against rheumatism systemic vasculitis task force. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(7):1004-10.
- **Neumann I.** Immunosuppressive and glucocorticoid therapy for the treatment of ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(Suppl 3):iii60-7.
- **Panagiotopoulos A, Thomas K, Argyriou E, et coll.** Health-related quality of life in patients with ANCA vasculitides compared to rheumatoid arthritis: a cross-sectional comparative study. *Rheumatology (Oxford).* 2024;63(2):399-406.
- **Springer JM, Kalot MA, Husainat NM, et coll.** Granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis: a systematic review and meta-analysis of benefits and harms of common treatments. *ACR Open Rheumatol.* 2021;3(3):196-205.
- **Tan JA, Dehghan N, Chen W, et coll.** Mortality in ANCA-associated vasculitis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(9):1566-74.
- **Terrier B, Pagnoux C, Perrodeau E, et coll.** Long-term efficacy or remission-maintenance regimens for ANCA-associated vasculitides. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(8):1150-6.
- **Trivioli G, Vaglio A.** The rise of complement in ANCA-associated vasculitis: from marginal player to target of modern therapy. *Clin Exp Immunol.* 2020;202(3):403-6.
- **Vifor Fresenius medical care renal pharma LTS,** Monographie de produit Tavneos^{MC}. St Gallen, Suisse, avril 2022

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

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

TRODELVY^{MC}

Cancer du sein non résecable ou métastatique

Avis transmis au ministre en mars 2024

Marque de commerce : Trodelvy

Dénomination commune : Sacituzumab govitecan

Fabricant : Gilead

Forme : Poudre pour perfusion intraveineuse

Teneur : 180 mg

Inscription – Avec conditions

Au moment de l'évaluation, le trastuzumab déruxtécan (Enhertu^{MC}) n'était pas inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du cancer du sein localement avancé non résecable ou métastatique surexprimant légèrement le récepteur de type 2 du facteur de croissance épidermique humain (*human epidermal growth factor receptor-2*; HER2). Au moment de l'envoi du présent avis, l'INESSS a été avisé de l'ajout de cette indication sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour la mise à jour de mars 2024.

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'ajouter une indication reconnue à Trodelvy^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du cancer du sein localement avancé non résecable ou métastatique, à récepteurs hormonaux positifs et ne surexprimant pas ou ne surexprimant que légèrement le récepteur de type 2 du facteur de croissance épidermique humain (*human epidermal growth factor receptor-2*; HER2), si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

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

Indication reconnue

- ◆ en monothérapie, pour le traitement du cancer du sein localement avancé non résecable ou métastatique, à récepteurs hormonaux positifs et ne surexprimant pas ou ne surexprimant que légèrement le récepteur HER2, chez les personnes :
 - qui ont reçu au moins 2 chimiothérapies systémiques, dont au moins 1 dans le contexte d'une maladie localement avancée non résecable ou métastatique; si l'une de ces chimiothérapies a été administrée dans un contexte néoadjuvant ou adjuvant, la progression vers la maladie localement avancée non résecable ou métastatique devait survenir dans les 12 mois suivant la dernière dose de chimiothérapie;
 - et

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

- dont le cancer a progressé pendant ou après l'administration d'une taxane, d'une hormonothérapie et d'un inhibiteur du CDK4/6, à moins d'une contre-indication;
et
- dont les métastases cérébrales, si présentes, sont stables;
et
- dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.

L'absence de surexpression du récepteur HER2 est définie par un score de 0 à l'immunohistochimie (IHC) ou un résultat négatif à l'hybridation *in situ* (ISH). La légère surexpression du récepteur HER2 est définie par un score de 1+ à l'IHC ou un score de 2+ à l'IHC avec un résultat négatif à l'ISH.

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 progression de la maladie.

Évaluation

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

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le sacituzumab govitecan est un conjugué anticorps-médicament dirigé contre l'antigène de surface des cellules trophoblastiques-2 (Trop-2, *Trophoblast cell surface antigen-2*), glycoprotéine transmembranaire qui joue un rôle essentiel dans la migration et la prolifération cellulaire indépendante de l'ancrage en stimulant l'expression de plusieurs facteurs de transcription. Elle est surexprimée dans plusieurs types de tumeurs épithéliales, notamment du sein (> 90 %). Le sacituzumab govitecan est composé d'un anticorps monoclonal spécifique à la protéine Trop-2 humaine, couplé, par l'intermédiaire d'un agent de liaison hydrolysable, au métabolite actif de l'irinotécan, le SN-38. La liaison du sacituzumab govitecan aux cellules qui expriment Trop-2 stimule l'internalisation et la libération du SN-38. Ce dernier interagit avec la

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

topoisomérase 1, ce qui perturbe certains processus de réparation des cassures de l'ADN, et entraîne ultimement l'apoptose des cellules tumorales.

Le sacituzumab govitecan s'administre par voie intraveineuse (I.V.) et est notamment indiqué « pour le traitement des patients adultes atteints de cancer du sein positif aux récepteurs hormonaux (RH positif) et négatif au récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2 négatif; IHC 0, IHC 1+ ou IHC 2+/IHC-) non résecable, localement avancé ou métastatique, qui ont reçu une thérapie endocrinienne et au moins deux autres traitements systémiques dans un contexte métastatique ».

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la 1^{re} évaluation de Trodelvy^{MC} par l'INESSS pour cette indication, évaluation réalisée dans le cadre d'un processus d'évaluation aligné sur Santé Canada et l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé. Le produit a été évalué par Santé Canada dans le cadre du projet [Orbis](#).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent et la 2^e cause de décès par cancer chez les femmes au Canada. Moins de 1 % des nouveaux cas sont répertoriés chez les hommes (Société canadienne du cancer [SCC] 2023a). Le Registre québécois du cancer ne rapporte pas de projection pour l'année 2023 pour ce type de cancer. La SCC estime quant à elle qu'en 2023, environ 7 065 nouveaux cas de cancer du sein ont été diagnostiqués au Québec et que 1 415 personnes en sont décédées (Comité consultatif des statistiques canadiennes sur le cancer du sein 2023). Environ 5 % des cancers du sein seraient diagnostiqués à un stade métastatique (stade IV) (Bryan 2018).

Le cancer du sein est subdivisé en 4 grands sous-types selon l'expression des récepteurs hormonaux (RH, récepteurs des œstrogènes [RO] et de la progestérone [RP]) et la surexpression du HER2 (Hammond 2010). Les cancers du sein qui expriment les RH (RH+, ≥ 1 % des cellules tumorales expriment des RO ou des RP), mais sans surexpression du HER2 (HER2-), sont les plus fréquents (DeSantis 2019, Waks 2019, Nelson 2022). Selon les données du programme américain *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) portant sur la période de 2016 à 2020, ils représentent environ 69 % de tous les cancers du sein (National Cancer Institute 2023). Au stade métastatique, la survie nette à 5 ans des cancers du sein RH+/HER2- est de 23 % (SCC 2023b).

Le niveau d'expression de la protéine HER2 est analysé par immunohistochimie (IHC) tandis que l'amplification génique est déterminée par hybridation *in situ* (ISH) (Wolff 2023). Les cancers du sein ayant un score IHC de 0 ou 1+ ou de 2+ avec un résultat négatif à l'ISH (ISH-) sont considérés comme HER2-. Les lignes directrices les plus récentes proposent de distinguer ces cancers selon que le niveau d'expression est nul (IHC 0) ou faible (IHC 1+ ou IHC 2+ avec ISH-), sans toutefois en faire 2 catégories distinctes officielles, en raison du manque de données robustes et convergentes quant à leur pronostic différentiel (Tarantino 2020, Agostinetti 2021, Schettini 2021, Hein 2021 Zhang 2022, Zattarin 2023, Shirman 2023, Abbasvandi 2023, Wolff). La maladie HER2-faible représente environ 40 à 70 % des cancers du sein RH+/HER2- (Schettini, Park 2023, Viale 2023, Baez-Navarro 2023, Jiang 2022, Gampenrieder 2021, Gaudio 2023, Zhang, You 2023).

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

Aux 1^{res} intentions thérapeutiques, la prise en charge du cancer du sein RH+ localement avancé non résecable ou métastatique est la même, que la surexpression du HER2 soit nulle ou faible. Le traitement de 1^{re} intention privilégié chez les femmes ménopausées est composé d'inhibiteurs des kinases dépendantes des cyclines 4 et 6 (CDK4/6), notamment le palbociclib (Ibrance^{MC}), le ribociclib (Kisqali^{MC}) ou l'abémaciclib (Verzenio^{MC}; valeur thérapeutique reconnue par l'INESSS, non inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements*), en association avec 1 inhibiteur de l'aromatase (IA) (si la progression est survenue au moins 12 mois après un traitement néoadjuvant ou adjuvant), ou le fulvestrant (si la progression est survenue dans les 12 mois suivant un traitement néoadjuvant ou adjuvant). En 2^e intention et plus, la séquence optimale n'est pas bien définie. Les patientes ménopausées et sensibles aux traitements hormonaux peuvent recevoir l'évérolimus en association avec l'exémestane. Les autres traitements possibles sont les IA et le tamoxifène. Les régimes offerts aux femmes non ménopausées sont les mêmes, mais il s'y ajoute un agoniste de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (LHRH). Si les patientes subissent un échec des traitements ciblant les RH, des chimiothérapies séquentielles leur sont offertes, notamment les anthracyclines et le paclitaxel, qui sont souvent offerts en 1^{er} lieu, puis la gemcitabine, la capécitabine, la vinorelbine ou l'éribuline. Leur ordre d'administration optimal n'est pas établi. Chez les patientes qui connaissent l'échec de 2 chimiothérapies ou plus, la survie sans progression (SSP) médiane et le taux de réponse objective (TRO) procurés par ces régimes sont d'environ 2 à 4 mois et 5 à 10 %, respectivement (Cortes 2011). Pour les patientes dont le cancer est HER2-faible, le trastuzumab déruxtécan (Enhertu^{MC}; valeur thérapeutique reconnue par l'INESSS, recommandation du ministre en sursis) est également une option ayant démontré un bénéfice sur la SSP et la survie globale (SG) par rapport aux chimiothérapies lorsque la maladie avancée a progressé malgré au moins 1 autre chimiothérapie (INESSS 2023).

Besoin de santé

Malgré les traitements actuels, le pronostic des patientes atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2- demeure sombre, particulièrement pour celles dont la maladie est considérée comme résistante aux traitements hormonaux et progresse malgré l'administration de chimiothérapies. La prise en charge thérapeutique actuelle à ce stade de la maladie se limite à l'usage séquentiel de chimiothérapies, lesquelles sont peu efficaces et associées à un profil de toxicité non négligeable. Il existe donc un besoin de nouveaux traitements bien tolérés pouvant retarder la progression et prolonger la vie des patientes, et ce, sans nuire à leur qualité de vie.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude TROPiCS-02 (Rugo 2022a, Rugo 2023), complétée par des données de qualité de vie (Rugo 2022b, Marmé 2022) et des données de suivi à long terme de cet essai (Tolaney 2023), est retenue dans les présents travaux. Des données de qualité de vie non publiées soumises par le fabricant ont également été considérées.

Étude TROPiCS-02

Il s'agit d'un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et sans insu, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du sacituzumab govitecan à celles d'une chimiothérapie standard au choix de l'investigateur (capécitabine, éribuline, gemcitabine ou vinorelbine). Elle a été réalisée sur 543 adultes, dont 5 hommes, atteints d'un cancer du sein RH+ (RO ou RP \geq 1 %) et HER2- (IHC 0, IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-) localement avancé non résecable ou métastatique, récidivant ou réfractaire, ayant déjà reçu 2 à 4 chimiothérapies, dont au moins 1 pour la maladie avancée. Si 1 de ces chimiothérapies a été

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

administrée dans un contexte néoadjuvant ou adjuvant, la progression vers la maladie localement avancée non résécable ou métastatique devait survenir dans les 12 mois suivant la dernière dose du traitement. De plus, les patients devaient au préalable avoir été traités par 1 hormonothérapie, 1 inhibiteur du CDK4/6 et 1 chimiothérapie à base de taxane, sans égard au stade de la maladie auquel ils ont été reçus. Les participants devaient également présenter une maladie mesurable selon les critères *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) version 1.1 (Eisenhauer 2009) et un statut de performance selon l'ECOG de 0 ou 1. Les patients atteints de métastases cérébrales stables pouvaient participer à l'étude. Ceux ayant déjà reçu un inhibiteur de la topoisomérase 1 étaient exclus.

La répartition aléatoire a été réalisée avec stratification selon le nombre de chimiothérapies antérieures pour la maladie avancée (2 ou 3-4), la présence de métastases viscérales (oui ou non) et l'administration antérieure de 1 hormonothérapie pendant ≥ 6 mois pour la maladie avancée (oui ou non). Les patients ont été répartis en 2 groupes pour recevoir le sacituzumab govitecan à raison de 10 mg/kg I.V. les jours 1 et 8 de chaque cycle de 21 jours (n = 272) ou 1 des chimiothérapies suivantes, au choix de l'investigateur :

- Éribuline, à raison de 1,4 mg/m² I.V. en Amérique du Nord ou de 1,23 mg/m² I.V. en Europe, les jours 1 et 8 de chaque cycle de 21 jours (n = 130);
- Vinorelbine, à raison de 25 mg/m² I.V. 1 fois par semaine (n = 63);
- Gemcitabine, à raison de 800 à 1 200 mg/m² I.V. les jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de 28 jours (n = 56);
- Capécitabine, à raison de 1 000 à 1 250 mg/m² par voie orale 2 fois par jour les jours 1 à 14 de chaque cycle de 21 jours (n = 22).

Les traitements étaient administrés jusqu'à la progression de la maladie, déterminée par l'investigateur selon les critères RECIST 1.1, ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. En présence d'effets indésirables significatifs liés aux traitements, leur administration pouvait être interrompue ou les doses pouvaient être réduites. La poursuite du traitement au-delà de la progression était permise si le patient pouvait en tirer des bénéfices cliniques, selon l'investigateur. À la progression de la maladie, la permutation des groupes (*crossover*) n'était pas permise, mais les patients du groupe chimiothérapie pouvaient recevoir du sacituzumab govitecan selon les standards de soins locaux.

Le paramètre d'évaluation principal est la SSP, évaluée par un comité indépendant selon les critères RECIST 1.1. Les paramètres secondaires clés sont la SG, le TRO évalué par le comité indépendant selon les critères RECIST version 1.1 ainsi que 3 paramètres de qualité de vie, soit le délai de détérioration de la qualité de vie/état de santé, d'aggravation de la fatigue et d'aggravation de la douleur. La détérioration correspond à un changement de ≥ 10 points par rapport au score initial du questionnaire *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 items* (EORTC-QLQ-C30) ou au décès. Afin de contrôler l'inflation du risque d'erreur de type 1 (alpha), le paramètre principal et les paramètres secondaires clés ont été testés par approche hiérarchisée. Les principaux résultats d'efficacité obtenus sur la population en intention de traiter sont présentés dans le tableau suivant.

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

Principaux résultats de l'étude TROPiCS-02 (Rugo 2022a, Rugo 2023)

Paramètre d'évaluation ^{a,b}	Sacituzumab govitecan (n = 272)	Chimiothérapie ^c (n = 271)	RRI, RC (IC95 %) valeur p
Survie médiane sans progression ^{d,e}	5,5 mois	4,0 mois	0,66 (0,53 à 0,83) ^f p = 0,0003 ^g
Survie globale médiane ^h	14,4 mois	11,2 mois	0,79 (0,65 à 0,96) ^f p = 0,02 ⁱ
Taux de réponse objective ^{d,h,j}	21 %	14 %	1,63 (1,03 à 2,56) ^k p = 0,035 ^g
Délai médian de détérioration de l'état de santé/qualité de vie ^{h,l}	4,3 mois	3,0 mois	0,75 (0,61 à 0,92) ^f p = 0,0059 ^m
Délai médian d'aggravation de la fatigue ^{h,l}	2,2 mois	1,4 mois	0,73 (0,60 à 0,89) ^f p = 0,0021 ^m
Délai médian d'aggravation de la douleur ^{h,l}	3,8 mois	3,5 mois	0,92 (0,75 à 1,13) ^f p = 0,42 ⁿ

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

a Pour la population en intention de traiter.

b Le paramètre principal ainsi que les paramètres secondaires clés ont été évalués dans l'ordre hiérarchique suivant : survie sans progression, survie globale, taux de réponse objective, paramètres de qualité de vie.

c Chimiothérapie au choix de l'investigateur parmi la capécitabine (n = 22), l'éribuline (n = 130), la gemcitabine (n = 56) et la vinorelbine (n = 63).

d Évaluation par le comité indépendant selon les critères *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) (Eisenhauer 2009), version 1.1.

e Résultat obtenu sur ce paramètre lors de l'analyse finale réalisée après un suivi médian de 10,2 mois.

f Rapport des risques instantanés.

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

h Résultat obtenu sur ce paramètre lors de l'analyse finale réalisée après un suivi médian de 12,5 mois.

i Le résultat obtenu est statistiquement significatif selon le seuil prédéfini de signification bilatéral de 0,0223.

j Pourcentage de patients ayant une réponse complète ou partielle déterminée selon les critères RECIST version 1.1.

k Rapport de cotes.

l La détérioration ou l'aggravation est définie par une différence de 10 points ou plus par rapport au score initial du questionnaire *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 items* (EORTC QLQ-C30) ou le décès.

m Le résultat obtenu est statistiquement significatif selon le seuil prédéfini de signification bilatéral de 0,016.

n Le résultat obtenu n'est pas statistiquement significatif selon le seuil prédéfini de signification bilatéral de 0,016.

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 (phase III, multicentrique, comparative), bien qu'elle comporte certaines limites.
- Les risques de biais de sélection, de détection et d'attrition sont considérés comme faibles.
- La répartition aléatoire a été stratifiée selon des éléments cliniquement pertinents. Les caractéristiques initiales des patients sont généralement bien équilibrées entre les groupes. Les déséquilibres > 5 % observés sont peu susceptibles d'affecter les résultats, selon les cliniciens consultés.
- L'essai n'est pas réalisé à l'insu des participants ni des investigateurs, ce qui pourrait affecter les paramètres subjectifs tels que l'innocuité et la qualité de vie. Toutefois, l'évaluation du paramètre principal (SSP) par un comité indépendant selon des critères reconnus (RECIST version 1.1) et le caractère objectif du paramètre secondaire clé de SG en minimisent le risque de biais de détection.

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

De surcroît, compte tenu du profil d'innocuité caractéristique du sacituzumab govitecan et de sa voie d'administration I.V., le devis ouvert est jugé acceptable.

- Davantage de participants du groupe chimiothérapie ont abandonné l'étude (14,8 % contre 4,0 %), n'ont, à leur demande, pas commencé le traitement (5,5 % contre 0,4 %) ou ont décidé de l'arrêter avant l'analyse sur la SSP (8,1 % contre 2,9 %). Bien que le risque de biais d'attrition soit jugé faible à l'égard des résultats d'analyses de sensibilité réalisées sur la SSP et que le statut de SG a pu être obtenu pour la quasi-totalité des patients (■ % contre ■ %), il ne peut être totalement écarté.
- Le paramètre d'évaluation principal de SSP et le paramètre secondaire clé de SG sont pertinents.
- Le plan statistique est adéquat pour apprécier les paramètres d'évaluation considérés comme cliniquement importants.
- La durée du suivi est suffisante pour évaluer la SSP et la SG à ce stade de la maladie.
- La poursuite du sacituzumab govitecan au-delà de la progression par ■ % des participants de ce groupe et son administration comme traitement subséquent chez ■ % de ceux du groupe chimiothérapie peuvent limiter l'interprétation du résultat de SG. Toutefois, l'impact du différentiel entre les groupes est jugé faible.

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

- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci, d'un âge médian de 56 ans, étaient presque tous des femmes (99 %) et présentaient un statut de performance selon l'ECOG de 0 (45 %) ou 1 (55 %). Ils étaient majoritairement atteints d'une maladie métastatique (97 %) diagnostiquée depuis un délai médian de 48 mois. Ils avaient reçu en médiane 7 traitements systémiques, soit en contexte néoadjuvant (24 %), adjuvant (72 %) ou pour la maladie avancée (100 %). Chez 8 % de ceux ayant reçu 1 chimiothérapie à visée curative, la maladie avancée s'est développée ≤ 12 mois après la fin de celle-ci. L'ensemble des patients avait déjà reçu 1 taxane, 1 hormonothérapie et 1 inhibiteur du CDK4/6, et 80 % avaient reçu 1 anthracycline. Pour la maladie avancée, 99 % avaient reçu 1 hormonothérapie, 99 %, 1 inhibiteur du CDK4/6 et 98 %, ≥ 2 chimiothérapies (le plus souvent la capécitabine [83 %], le paclitaxel [59 %], 1 anthracycline [37 %] et l'éribuline [34 %]).
- Selon les cliniciens consultés, la population étudiée est, somme toute, représentative des personnes auxquelles ils offriraient un traitement à ce stade de la maladie au Québec.
- Les chimiothérapies utilisées comme comparateurs sont adéquates, puisqu'il s'agit des principaux traitements administrés au Québec après l'échec d'au moins 2 autres chimiothérapies. Bien que l'usage de 4 régimes puisse diluer l'effet de chacun d'entre eux indépendamment, cela représente la pratique actuelle en l'absence de standard de soins établi. Les cliniciens consultés jugent leur efficacité relativement comparable, à ce stade de la maladie.
- Notons toutefois que l'étude ne permet pas de statuer sur l'efficacité et l'innocuité comparatives du sacituzumab govitecan et du trastuzumab déruxtécan, ni sur leur administration séquentielle, dans la sous-population de l'étude qui serait admissible à ces 2 options (RH+/HER2-faible).

Efficacité

Les résultats obtenus lors de la 1^{re} analyse intermédiaire, réalisée après un suivi médian de 10,2 mois, montrent que le sacituzumab govitecan prolonge de façon statistiquement significative la SSP comparativement aux chimiothérapies standards. Un gain de 1,5 mois est observé. Le bénéfice sur la SSP est corroboré par l'évaluation des investigateurs, par les résultats des analyses de sensibilité, dont celle incluant tous les patients ayant reçu au moins 1 dose du traitement à l'étude, et par une analyse *post hoc*

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

non publiée fournie à l'European Medicines Agency (EMA) et suggérant que les débalancements liés aux abandons précoces de traitement à la demande des patients sont peu susceptibles d'avoir affecté les résultats (EMA 2023). Les résultats de SSP obtenus lors de l'analyse exploratoire réalisée après un suivi médian de 12,8 mois sont similaires à ceux de l'analyse principale de ce paramètre, ce qui est rassurant quant au maintien des bénéfices procurés par le sacituzumab govitecan.

Lors de la 2^e analyse intermédiaire, réalisée après un suivi médian de 12,5 mois, les résultats montrent que le sacituzumab govitecan prolonge la SG de façon statistiquement significative comparativement aux chimiothérapies standards. Un gain de 3,2 mois est observé. L'analyse visuelle des courbes de survie de Kaplan-Meier suggère que l'ampleur de l'effet s'amenuise avec le temps, ce qui remet en question le respect de l'hypothèse de proportionnalité des risques et limite l'interprétation du rapport des risques instantanés (RRI). Aucune analyse segmentée par période n'est fournie. Bien qu'ils indiquent également un amenuisement de l'ampleur de l'effet au fil du temps, les taux de SG estimés appuient la présence d'un bénéfice global en faveur du sacituzumab govitecan (61 % contre 47 % à 12 mois et 39 % contre 32 % à 18 mois). Les données actualisées obtenues après un suivi additionnel de 5 mois suggèrent le maintien d'un tel bénéfice, avec des taux de SG estimés de 26 % contre 21 % à 24 mois. Par ailleurs, l'absence de croisement des courbes de survie après leur séparation initiale suggère que le sacituzumab govitecan n'aurait pas d'effet délétère à long terme.

À la 2^e analyse intermédiaire, le sacituzumab govitecan a également procuré un bénéfice statistiquement significatif en termes de TRO par rapport à la chimiothérapie standard. Une différence absolue de 7 % est observée entre les groupes. Peu de réponses complètes ont été observées, soit 1 % avec le sacituzumab govitecan et aucune avec la chimiothérapie. Ces résultats sont incertains, car la réponse n'a pas pu être évaluée chez plusieurs participants du groupe chimiothérapie (19 % contre 6 %). Par ailleurs, la durée médiane des réponses semble plus longue avec le sacituzumab govitecan (8,1 mois contre 5,6 mois), ce qui appuie les résultats observés sur la SSP et la SG.

Les bénéfices sur la SSP, la SG et le TRO en faveur du sacituzumab govitecan semblent présents dans la plupart des sous-groupes préplanifiés et sans égard au statut HER2- (faible ou nul). Pour certaines catégories de patients, les analyses de sous-groupes suggèrent un résultat en faveur de la chimiothérapie. Ces résultats doivent toutefois être interprétés avec prudence, car ils sont exploratoires et diffèrent d'un paramètre à l'autre. Les intervalles de confiance (IC) sont larges et croisent la valeur 1, ce qui témoigne de l'imprécision des estimations ponctuelles. Par ailleurs, la plupart de ces sous-groupes incluent peu de patients et n'étaient pas des facteurs de stratification de l'étude. En somme, ces analyses ne permettent pas de conclure sur la présence de bénéfices différentiels.

Innocuité

Après une durée médiane de traitement de 4,1 mois par le sacituzumab govitecan et de 2,3 mois par la chimiothérapie, des effets indésirables de tous grades sont survenus chez presque tous les participants. Les plus fréquents liés au sacituzumab govitecan ont été la neutropénie (70 % contre 54 %), la diarrhée (57 % contre 17 %), les nausées (55 % contre 31 %), l'alopécie (46 % contre 17 %), la fatigue (38 % contre 29 %) et l'anémie (34 % contre 25 %). Des toxicités de grade ≥ 3 ont été plus souvent rapportées concernant le sacituzumab govitecan (74 % contre 60 %). Les principales liées à ce traitement ont été la neutropénie (51 % contre 38 %), la diarrhée (9 % contre 1 %), les leucopénies (9 % contre 5 %), la fatigue et l'anémie (6 % contre 3 % chacun). Davantage de patients du groupe sacituzumab govitecan ont reçu un

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

facteur de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF; 54 % contre 34 %). L'incidence de neutropénie fébrile a été similaire entre les groupes (5 % contre 4 %), tout comme la fréquence des abandons (6 % contre 4 %) ou des réductions de doses en raison d'effets indésirables (34 % contre 33 %). Un arrêt temporaire du traitement a été plus souvent nécessaire dans le cas du sacituzumab govitecan (66 % contre 44 %). Des toxicités ont entraîné 6 décès dans le groupe sacituzumab govitecan (2 %), dont 1 a été considéré comme étant lié au produit (choc septique causé par une colite neutropénique), et aucun dans le groupe chimiothérapie. La fréquence des effets indésirables, ajustée selon la durée d'exposition au traitement évalué, était supérieure dans le cas du sacituzumab govitecan en ce qui concerne les effets de tous grades, mais similaire dans les groupes en ce qui concerne ceux de grade ≥ 3 et graves. Finalement, les patients ayant reçu du sacituzumab govitecan et présentant un polymorphisme du gène *UGT1A1* (uridine diphosphate glucuronosyltransférase 1A1) ont connu davantage de toxicités de grade ≥ 3 , de modifications ou d'abandons de thérapie. Somme toute, le profil d'innocuité du sacituzumab govitecan est cohérent avec celui rapporté dans l'étude ASCENT pour le traitement du cancer du sein triple négatif localement avancé non résécable ou métastatique (Bardia 2021). L'inclusion de 4 chimiothérapies limite toutefois la comparaison de leurs profils d'innocuité respectifs à celui du sacituzumab govitecan.

Qualité de vie

Les paramètres secondaires clés de qualité de vie de l'étude TROPiCS-02 ont été mesurés à l'aide du questionnaire reconnu et validé EORTC QLQ-C30. D'autres paramètres exploratoires ont été mesurés à l'aide des questionnaires reconnus et validés *EuroQoL group 5-dimension 5-levels* (EQ-5D-5L) et *Patient-Reported Outcomes – Common Terminology Criteria For Adverse Events* (PRO-CTCAE). La population évaluable pour la qualité de vie représente environ 80 % de la population totale pour les questionnaires EORTC-QLQ-30 et EQ-5D-5L et 95 % d'entre elles pour le PRO-CTCAE. Le taux de remplissage, uniquement rapporté pour le questionnaire EORTC-QLQ-C30, est ≥ 85 % jusqu'au 13^e cycle. Les résultats révèlent que, par rapport à la chimiothérapie, le sacituzumab govitecan prolonge de façon statistiquement significative le délai de détérioration de la qualité de vie/état de santé et le délai d'aggravation de la fatigue. Les gains observés sont de 1,3 et 0,8 mois, respectivement. Notons toutefois qu'aucun gain minimal n'avait été prédéterminé comme cliniquement significatif. Par ailleurs, le sacituzumab govitecan ne semble pas avoir d'effet préjudiciable sur les autres paramètres de qualité de vie, hormis en ce qui concerne la sous-échelle du questionnaire EORTC QLQ-C30 évaluant le symptôme de diarrhée, lequel s'est davantage aggravé sous l'effet de ce médicament que sous celui de la chimiothérapie, avec une différence cliniquement significative entre les groupes selon le seuil préétabli. La portée des résultats de qualité de vie est limitée par le devis ouvert de l'étude et la proportion restreinte de la population totale incluse dans les analyses.

Place dans l'arsenal thérapeutique par rapport au trastuzumab déruxtécan

Advenant l'ajout d'une nouvelle indication sur la *Liste des médicaments – Établissements* concernant le trastuzumab déruxtécan pour le cancer du sein HER2-faible, le trastuzumab représenterait une option de traitement à laquelle seraient admissibles la plupart des patientes atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2-faible localement avancé non résécable ou métastatique. Ces dernières correspondent à une sous-population de l'étude TROPiCS-02.

Compte tenu des critères d'inclusion des études pivots portant sur le sacituzumab govitecan (TROPiCS-02) et le trastuzumab déruxtécan (DESTINY-Breast04) et des indications proposées pour ces médicaments, la majorité de la sous-population RH+/HER2-faible serait admissible au trastuzumab déruxtécan à une intention plus précoce au cours de leur maladie. Cependant, les bénéfices du sacituzumab govitecan

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

administré à la suite d'une progression avec celui-ci sont incertains et ne peuvent être déterminés à partir de l'étude TROPiCS-02, dans laquelle seulement ■ % des patients du groupe sacituzumab govitecan a au préalable reçu du trastuzumab déruxtécan. Puisque ces 2 agents sont composés d'un agent cytotoxique ciblant la topoisomérase 1, et bien qu'ils soient composés d'anticorps différents, une inquiétude est mentionnée dans différents écrits quant au risque de développement d'une résistance croisée. Des données rétrospectives portant sur cette séquence de traitement suggèrent que les bénéfices procurés par le sacituzumab govitecan pourraient être moindres que ceux obtenus avec le trastuzumab déruxtécan en termes de SSP et parfois de TRO (Singareeka Raghavendra 2023, Poumeaud 2023, Huppert 2023). La portée et l'interprétation de ces résultats sont toutefois limitées. Le nombre de patients inclus est restreint et ceux-ci pouvaient avoir reçu les conjugués anticorps-médicaments en séquence directe (successivement l'un à la suite de l'autre) ou indirecte (entrecoupés par au moins 1 autre type de traitement), sans que les résultats soient ventilés en conséquence. De surcroît, sans l'identification de biomarqueurs pertinents, il est difficile de discerner la perte d'efficacité entraînée par l'avancement des intentions thérapeutiques et celle découlant d'une possible résistance (Tarantino 2023, PeerView for Medical Education 2023). Par ailleurs, les mécanismes de résistance aux conjugués anticorps-médicaments sont hétérogènes et complexes, notamment parce qu'ils peuvent cibler l'anticorps ou l'agent cytotoxique, et ne sont pas encore bien caractérisés. Cela limite leur généralisation à l'ensemble des cancers, complexifie l'interprétation d'une perte de réponse et rend difficile l'établissement de 1 séquence de traitement optimale unique (Chen 2023, Grinda 2023, Abelman 2023, Fenton 2023, Jhaveri 2024, Heater 2023, Roy 2023, PeerView for Medical Education). Afin de minimiser le risque de résistance, des cliniciens évoquent la pertinence théorique d'administrer une chimiothérapie dont le mécanisme d'action diffère entre chacun des conjugués anticorps-médicament (PeerView for Medical Education, Tarantino 2023). La publication de données plus robustes dans les prochaines années, notamment l'étude [SATEEN](#) et TRADE-DXd, donnera une meilleure compréhension des mécanismes de résistance à ce type d'agent et clarifiera leur séquence d'administration optimale en cancer du sein métastatique.

Pour les patientes qui n'auraient pas reçu le trastuzumab déruxtécan au préalable et qui y seraient admissibles au même moment que le sacituzumab govitecan, l'efficacité et l'innocuité différentielles de ces médicaments sont également incertaines. En raison de divergences populationnelles principalement relatives au nombre d'intentions thérapeutiques antérieures dans les études TROPiCS-02 et DESTINY-Breast04, le fabricant estime qu'aucune comparaison indirecte robuste ne pouvait être réalisée à partir de ces études et, par conséquent, n'a pas soumis de telle comparaison. Certains auteurs et lignes directrices privilégieraient le trastuzumab déruxtécan, notamment en raison de la maladie moins avancée des patients inclus dans l'étude DESTINY-Breast04 et des données plus robustes portant sur son utilisation dans la population HER2-faible spécifiquement (Roy, Yang 2023, NCCN 2023, ESMO 2023, Nader-Marta 2023).

Perspective du patient

Au cours de l'évaluation du sacituzumab govitecan, l'INESSS a reçu 1 communication du Réseau canadien du cancer du sein et 1 communication de *Breast Cancer Canada* et *McPeak-Sirois Group for Clinical Research in Breast Cancer Research*.

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

Réseau canadien du cancer du sein

Cette communication rapporte les résultats de sondages en ligne réalisés auprès de patients atteints d'un cancer du sein métastatique en 2022 (981 répondants, dont 31 ayant un cancer RH+/HER2-), en 2017 (180 répondants, dont 38 ayant un cancer RH+/HER2-) et en 2012 (71 patients et 16 fournisseurs de soins de santé répondants). Les patients y font part des conséquences de la maladie sur leur quotidien, lesquelles sont souvent aggravées par sa progression. Ils mentionnent que la fatigue, l'insomnie et la douleur causées par le cancer ont un impact significatif sur leur qualité de vie. Par ailleurs, la maladie nuit souvent à l'accomplissement de leurs fonctions professionnelles et à leurs responsabilités parentales, affecte leur santé psychologique et émotionnelle et restreint leurs activités physiques, familiales, sociales et personnelles. Des difficultés financières sont également fréquentes en raison de pertes de revenus ou de dépenses additionnelles liées aux traitements. Les patients mentionnent l'importance d'avoir accès à des traitements efficaces. La prolongation de la vie est un objectif primordial pour la quasi-totalité des répondants et 55 % d'entre eux jugent qu'un gain de SSP, même inférieur à 3 mois, demeure important. Idéalement, les thérapies ne devraient pas causer d'effets indésirables trop importants et devraient permettre de maintenir une bonne qualité de vie. En contrepartie, les patients se disent prêts à accepter un certain fardeau de toxicités et de risques s'ils peuvent bénéficier d'une efficacité intéressante. Ils font part du désir d'avoir accès à différentes thérapies et de pouvoir faire un choix éclairé parmi celles-ci. Des entrevues ont été réalisées auprès de 2 personnes ayant reçu du sacituzumab govitecan pour un cancer du sein triple négatif. Celles-ci mentionnent avoir ressenti des effets indésirables comparables ou moindres par rapport à ceux des chimiothérapies. Ces effets ont pu être pris en charge à l'aide de médicaments de soutien ou de réductions de doses. Globalement, bien qu'une patiente rapporte avoir été incommodée par les diarrhées et l'alopécie, le fardeau des toxicités et son impact sur la qualité de vie leur paraissent acceptables.

Breast Cancer Canada et McPeak-Sirois Group for Clinical Research in Breast Cancer Research

Les propos de 171 personnes ayant répondu à un sondage en ligne réalisé en juillet 2023, dont la majorité est atteinte d'un cancer du sein RH+/HER2- métastatique, sont rapportés dans cette communication. Cette dernière expose l'impact qu'ont les traitements actuels sur la qualité de vie et sur la vulnérabilité financière des patients, et le fait que celui-ci s'amplifie au fil des intentions thérapeutiques. La paucité des données appuyant l'efficacité et l'impact sur la qualité de vie des chimiothérapies, qui correspondent au standard de soins actuel lorsque le cancer résiste à l'hormonothérapie, est déplorée. De ce fait, les données issues de l'étude TROPiCS-02, appuyant l'efficacité et l'impact sur la qualité de vie du sacituzumab govitecan, semblent une avancée à ce stade de la maladie. Les patients interrogés jugent qu'une prolongation minimale de 2 mois de leur survie est importante, tout en étant conscients que celle-ci est associée à la survenue d'effets indésirables. La plupart des 11 patients ayant reçu du sacituzumab govitecan pour leur cancer du sein triple négatif ou RH+/HER2- métastatique rapportent une expérience positive et une amélioration de leur qualité de vie sous l'effet de ce médicament. Selon eux, les effets indésirables qu'ils ont subis étaient gérables.

Perspective du clinicien

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

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

Données cliniques

Ceux-ci jugent que les résultats de l'étude TROPiCS-02 démontrent que le sacituzumab govitecan prolonge la SSP et la SG des patients de façon cliniquement significative par rapport aux chimiothérapies standards. Ils témoignent de leur satisfaction à l'égard du gain de SG obtenu, puisqu'il s'agit de l'objectif thérapeutique en cancer du sein métastatique. Bien que le gain de SSP de 1,5 mois soit numériquement modeste, il est jugé cliniquement important à ce stade de la maladie pour une population lourdement prétraitée. Les résultats des analyses de sous-groupes ne suscitent pas d'inquiétude chez les cliniciens. Selon eux, ils ne permettent pas de conclure sur la présence de bénéfices différentiels et rien ne porte à croire que certains patients obtiendraient des bénéfices différents avec le sacituzumab govitecan. Certains cliniciens déplorent l'exclusion de l'étude TROPiCS-02 des personnes dont le statut de performance sur l'ECOG est de 2, puisqu'elles pourraient également bénéficier du sacituzumab govitecan, selon eux.

Bien que l'expérience des cliniciens concernant les toxicités du sacituzumab govitecan soit, pour la plupart, plutôt favorable, certains rapportent des effets indésirables hématologiques et gastro-intestinaux importants. Ils jugent cependant que les toxicités de ce médicament sont somme toute acceptables et qu'elles peuvent généralement être prévenues par une surveillance proactive, et prises en charge en ambulatoire à l'aide de la médication de soutien usuelle. Les cliniciens estiment qu'en pratique, l'intensité du suivi et l'utilisation des thérapies de soutien, comme les G-CSF et les antiémétiques, sont similaires avec le sacituzumab govitecan et avec les chimiothérapies standards. Selon eux, l'ensemble des résultats de qualité de vie issus de l'étude TROPiCS-02, suggérant que le sacituzumab govitecan n'aurait pas d'effet délétère sur celle-ci, sauf pour ce qui est de la sous-échelle évaluant le symptôme de diarrhée, reflètent ce qui est observé en pratique clinique concernant ce médicament dans d'autres indications. Ils précisent qu'une surveillance et une prise en charge adéquates de la diarrhée permettent généralement d'en limiter l'impact sur la qualité de vie. Globalement, selon les propos rapportés par leurs patientes, les cliniciens jugent que l'impact du traitement par sacituzumab govitecan sur la qualité de vie semble acceptable.

Place dans l'arsenal thérapeutique par rapport au trastuzumab déruxtécan

Advenant l'ajout d'une indication au sacituzumab govitecan pour le traitement du cancer du sein RH+/HER2-, un enjeu est soulevé quant à la séquence de traitement optimale pour les patientes qui seraient également admissibles au trastuzumab déruxtécan (RH+/HER2-faible). Bien que ce dernier ne figure pas sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour cette indication, les cliniciens y ont accès par le programme compassionnel du fabricant et l'offrent d'emblée aux personnes admissibles dans leurs centres. En l'absence de données comparatives, le régime privilégié pourrait varier selon les préférences des patientes, le profil d'effets indésirables, la fréquence d'administration et l'aisance du spécialiste traitant concernant chacune des molécules. Selon certains cliniciens, l'expérience clinique portant sur le trastuzumab déruxtécan, son mécanisme d'action ciblant la surexpression faible du HER2, sa fréquence et sa durée d'administration moindres pourraient orienter le choix vers cet agent. La majorité des patientes admissibles recevrait toutefois ce médicament en amont, en raison de la place qu'il occupe dans l'arsenal thérapeutique. À cet égard, les bénéfices de l'administration séquentielle du sacituzumab govitecan à la suite du trastuzumab déruxtécan sont incertains. Bien que les données portant sur l'utilisation successive de ces 2 molécules soient peu robustes et préliminaires, elles suggèrent la possibilité d'une perte d'efficacité, ce qui préoccupe les cliniciens. Dans l'attente d'études confirmatoires ou de vie réelle permettant d'orienter la conduite optimale, ils jugent raisonnable d'utiliser ces médicaments de façon séquentielle, mais croient qu'il serait judicieux de séparer ces intentions par

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

l'administration d'une chimiothérapie dont le mécanisme d'action est distinct, afin de minimiser le risque de résistance croisée. Le fait que les 2 agents sont composés d'anticorps différents est toutefois rassurant et laisse croire à un risque moindre de résistance. Globalement, ils estiment que les données actuelles sont insuffisantes pour statuer hors de tout doute sur l'absence de bénéfice advenant l'administration du sacituzumab govitecan à la suite du trastuzumab déruxtécán. Ils sont d'avis qu'à ce stade, le jugement des spécialistes traitants et le contexte clinique devraient guider le choix thérapeutique et la séquence d'administration la plus optimale pour chaque patient.

Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique

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

- Les cancers du sein RH+/HER2-, y compris les HER2-faible (environ 40 à 70 % d'entre eux), sont les sous-types les plus fréquents et représentent environ 69 % de tous les cancers du sein. Au stade métastatique, la survie nette à 5 ans dans le cas des cancers RH+/HER2- est de 23 %.
- Au stade localement avancé ou métastatique, lorsque la maladie est résistante aux traitements comprenant 1 hormonothérapie, des chimiothérapies séquentielles sont administrées. Après l'échec d'au moins 2 d'entre elles, les régimes offerts incluent la gemcitabine, l'éribuline, la capécitabine et la vinorelbine, dont l'efficacité est modeste et les toxicités, non négligeables. Le trastuzumab déruxtécán est également une option pour la maladie RH+/HER2-faible après l'usage d'au moins 1 chimiothérapie, mais il n'est pas inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements*.
- Il existe un besoin de nouveaux traitements bien tolérés pour retarder la progression et prolonger la vie, sans nuire à la qualité de vie. Les patients expriment un besoin de santé similaire.
- L'ensemble des résultats repose sur l'étude de phase III TROPiCS-02, qui est de bonne qualité méthodologique malgré certaines limites, notamment son devis ouvert et un risque faible de biais d'attrition.
- Les résultats montrent que le sacituzumab govitecan prolonge de façon statistiquement significative la SSP et la SG. Les gains observés sont de 1,5 et 3,2 mois, respectivement. Il entraîne également un TRO statistiquement supérieur par rapport aux chimiothérapies standards. Les gains de SSP et de SG sont jugés cliniquement significatifs par les cliniciens consultés.
- Selon les communications reçues d'associations de patients, un gain de SSP, même inférieur à 3 mois, ainsi qu'une prolongation d'au moins 2 mois de la SG sont des bénéfices que les patients qualifient d'importants.
- Le profil d'innocuité du sacituzumab govitecan est cohérent avec celui rapporté dans l'étude ASCENT en cancer du sein triple négatif métastatique. Par rapport aux chimiothérapies standards, il a des effets indésirables importants qui doivent être surveillés, dont les diarrhées et les neutropénies. Les cliniciens consultés estiment que ses toxicités sont acceptables et peuvent généralement être prises en charge en ambulatoire par les thérapies de soutien usuelles.
- Les résultats de qualité de vie suggèrent que le sacituzumab govitecan n'aurait pas d'effet préjudiciable sur celle-ci et qu'il pourrait retarder la détérioration de la qualité de vie/état de santé et l'aggravation de la fatigue, par rapport aux chimiothérapies, mais qu'il entraîne une aggravation cliniquement significative de la diarrhée comparativement à celles-ci. Selon les cliniciens, ces résultats reflètent ce qu'ils observent en pratique clinique avec l'utilisation du sacituzumab govitecan en cancer du sein triple négatif.

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

- Advenant l'ajout d'une indication reconnue au trastuzumab déruxtécán et au sacituzumab govitecan pour le traitement du cancer du sein RH+/HER2-faible, la majorité de cette sous-population serait d'abord admissible au trastuzumab déruxtécán. Les bénéfices de l'administration séquentielle de ces médicaments sont incertains et un risque de résistance croisée est soulevé. Bien que cela les préoccupe, les cliniciens consultés estiment que les données actuelles sont trop préliminaires pour conclure à l'absence de bénéfice. Ils jugent raisonnable de ne pas restreindre l'utilisation séquentielle de ces traitements, mais croient qu'il serait judicieux de séparer leur administration par celle d'une chimiothérapie dont le mécanisme d'action est distinct.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès sont majoritairement d'avis que la valeur thérapeutique du sacituzumab govitecan est reconnue pour le traitement du cancer du sein localement avancé non résécable ou métastatique, à récepteurs hormonaux positifs (RH+) et ne surexprimant pas ou ne surexprimant que légèrement le récepteur de type 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2- ou HER2-faible).

Motifs de la position majoritaire

- Les membres reconnaissent l'importance du besoin de santé pour le traitement du cancer du sein RH+ et HER2- ou HER2-faible au stade avancé, ayant progressé malgré plusieurs traitements.
- Ils considèrent que l'étude TROPiCS-02 est de bonne qualité méthodologique et que ses résultats permettent de reconnaître des bénéfices cliniques au sacituzumab govitecan par rapport aux chimiothérapies standards administrées à cette intention thérapeutique. Les membres reconnaissent que le sacituzumab govitecan procure des bénéfices sur la survie sans progression et la survie globale, laquelle correspond à l'objectif thérapeutique principal à ce stade de la maladie, et adhèrent à l'opinion des cliniciens qui les considèrent comme d'ampleur cliniquement importante.
- Même si le sacituzumab govitecan a des effets indésirables importants et qu'il entraîne une aggravation plus marquée de la diarrhée, d'après ce que rapportent les patientes, l'équipe traitante semble pouvoir les atténuer à l'aide de la médication de soutien usuelle, ce qui rassure les membres. Ces derniers estiment que les toxicités de ce traitement sont globalement acceptables, mais qu'elles doivent faire l'objet d'une discussion entre le clinicien et la patiente. Ils sont rassurés par le fait que le sacituzumab govitecan ne semble pas avoir d'impact négatif sur la qualité de vie globale des patientes.
- Bien que l'étude TROPiCS-02 et la littérature actuelle ne permettent pas de statuer sur la séquence de traitement optimale pour la sous-population atteinte d'un cancer RH+/HER2-faible qui serait admissible au trastuzumab déruxtécán et au sacituzumab govitecan, et que les membres soient préoccupés par l'incertitude des bénéfices de l'administration séquentielle de ces agents, ils sont d'avis qu'en l'absence de données robustes, le choix des traitements offerts et leur ordre d'administration devraient être individualisés, adaptés au contexte clinique et relever du jugement des spécialistes traitants.
- Les membres concluent que le sacituzumab govitecan représenterait une nouvelle option thérapeutique pour les patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé non résécable ou métastatique RH+ et HER2- ou HER2-faible et ayant déjà reçu 1 hormonothérapie, 1 inhibiteur du CDK4/6, 1 taxane et au moins 2 chimiothérapies pour la

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

maladie avancée. Ainsi, ils jugent qu'il pourrait répondre au besoin de santé et que son utilisation découlera d'une discussion entre le médecin traitant et la patiente, à la lumière des avantages, des risques et des incertitudes.

Motifs de la position minoritaire

- Les membres reconnaissent que l'étude TROPiCS-02 est de bonne qualité méthodologique et sont sensibles au fait qu'un gain de survie globale est l'objectif de traitement du cancer du sein avancé ou métastatique. Ils sont toutefois d'avis que la mise en tension des bénéfices procurés par le sacituzumab govitecan sur la survie sans progression et la survie globale, ainsi que les effets indésirables importants et fréquents qu'il peut avoir empêchent de lui attribuer un réel avantage par rapport aux chimiothérapies standards, d'autant plus qu'il ne semble pas améliorer nettement la qualité de vie des patientes.
- Bien qu'un besoin de santé existe pour prolonger la vie des personnes atteintes d'un cancer du sein localement avancé non résécable ou métastatique RH+ et HER2- ou HER2-faible, et que les membres reconnaissent l'importance d'avoir accès à des traitements supplémentaires, ils concluent que les données analysées ne permettent pas de reconnaître que le rapport entre les bénéfices et les risques est favorable et que le sacituzumab govitecan satisfait ce besoin.

JUSTESSE DU PRIX

Les coûts d'acquisition de Trodelvy^{MC} et de ses principaux comparateurs se trouvent dans le tableau suivant.

Coût d'acquisition de Trodelvy^{MC} et de ses principaux comparateurs

Médicament	Posologie considérée ^a	Prix unitaire ^b	Coût d'acquisition du traitement par cycle de 21 jours ^c
Sacituzumab govitecan, Pd. Perf. I.V. Trodelvy ^{MC}	10 mg/kg aux jours 1 et 8 (cycle de 21 jours)	1 478 \$/fiolle de 180 mg	11 824 \$
COMPARATEURS			
Chimiothérapies standards ^d			à \$

Pd. Perf. I.V. : Poudre pour perfusion intraveineuse.

- Selon la posologie recommandée dans les monographies de produit ou celle correspondant à l'usage clinique courant.
- Ces prix proviennent des prix de vente soumis par le fabricant ou de ceux des contrats du Centre d'acquisitions gouvernementales pour les établissements de santé de la région de Montréal (décembre 2023).
- Ce calcul tient compte d'une adhésion parfaite au traitement. Ce coût est calculé pour une femme de 69 kg ou de 1,72 m² de surface corporelle et inclut les pertes de médicament. Il exclut toutefois le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste, le cas échéant seulement pour la capécitabine.
- Les chimiothérapies sont l'éribuline, la gemcitabine, la vinorelbine et la capécitabine.

À titre informatif : Le trastuzumab déruxtécane (Enhertu^{MC}) a fait l'objet d'une recommandation de l'INESSS en juillet 2023 pour le traitement du cancer du sein localement avancé non résécable ou métastatique HER2-faible ayant progressé malgré au moins 1 chimiothérapie pour la maladie avancée ([INESSS 2023](#)). Toutefois, il n'est pas inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements* puisque le ministre a sursis à sa décision. Advenant son inscription, celui-ci deviendrait un comparateur potentiel dans le cas de

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

certaines patientes concernées par la présente évaluation et dont la maladie présente un statut RH+/HER2-faible. Le coût d'acquisition du trastuzumab déruxtécan est de 9 760 \$ par cycle de 21 jours.

RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

L'évaluation de l'efficacité du sacituzumab govitecan par l'INESSS repose sur l'examen d'une analyse coût-utilité soumise par le fabricant. Les principales caractéristiques de l'analyse de l'INESSS, les modifications effectuées, les limites relevées ainsi que les résultats obtenus se retrouvent ci-dessous.

Principales caractéristiques de l'analyse de l'INESSS

Type d'analyse	Coût-utilité, par approche probabiliste
Population ciblée	Adultes atteints d'un cancer du sein RH+/HER2- localement avancé non résecable ou métastatique, qui a progressé malgré 2 à 4 chimiothérapies antérieures pour la maladie avancée et qui ont reçu 1 inhibiteur du CDK4/6, 1 hormonothérapie et 1 taxane.
Traitements comparés	Sacituzumab govitecan comparativement aux chimiothérapies standards (éribuline, vinorelbine, gemcitabine, capécitabine)
Perspective de l'analyse retenue	Sociétale
Horizon temporel	10 ans
Modèle et modélisation	<p>Représentation adaptée du modèle de survie partitionnée utilisé</p> <p>■ Survie sans progression ■ Survie après la progression ■ Décès</p>
Principales sources des données cliniques	Étude TROPiCS-02
Coûts considérés	D'acquisition du médicament, d'administration, de suivi clinique, de gestion des effets indésirables, des traitements subséquents, de fin de vie, et coûts indirects (perte de productivité du patient et de son proche aidant, décès prématuré).

RH+ : À récepteurs hormonaux positifs; HER2- : Ne surexprimant pas le récepteur HER2.

Principales modifications effectuées par l'INESSS

- Extrapolation de la SG : La distribution retenue par le fabricant semblait surestimer les bénéfices observés sur la SG dans l'essai clinique TROPiCS-02. L'INESSS a retenu la distribution gamma

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

généralisée pour le sacituzumab govitecan, car il juge que celle-ci présentait une meilleure plausibilité clinique et correspondance visuelle avec les données cliniques disponibles.

- Temps passé en traitement : L'écart observé entre le temps passé en traitement et la SSP semble surestimé. Selon les cliniciens consultés, certaines patientes n'ayant pas présenté de progression pourraient arrêter leur traitement pour des raisons de toxicité. Toutefois, ils s'attendent à ce que celles-ci connaissent une progression rapide. Ainsi, dans le scénario de référence de l'INESSS, les données observées dans l'essai TROPiCS-02 concernant le délai d'arrêt définitif du traitement sont conservées. Un scénario exploratoire a été réalisé; celui-ci retient les données de SSP de l'étude TROPiCS-02 pour informer du temps passé en traitement, tant pour ceux recevant le Trodelvy^{MC} que pour ceux en chimiothérapie.
- Valeurs d'utilité : Les valeurs de la qualité de vie dans les états de santé avant et après la progression de la maladie, issues de l'étude TROPiCS-02, étaient supérieures à celles observées dans la population générale. Pour des raisons de validité externe, et en cohérence avec des évaluations antérieures comparables, des valeurs réduites (respectivement ■ et ■ pour l'état de santé avant et pendant la progression de la maladie) ont été retenues pour la présente analyse.
- Coûts des traitements et des interventions : Les prix obtenus des récents contrats d'achat du Centre d'acquisitions gouvernementales (CAG) pour la région de Montréal (consulté en décembre 2023) sont plutôt retenus pour calculer les coûts des chimiothérapies et des traitements subséquents. Les coûts de prise en charge des effets indésirables et ceux liés à l'utilisation d'un G-CSF ont été modifiés à partir de sources de données québécoises.

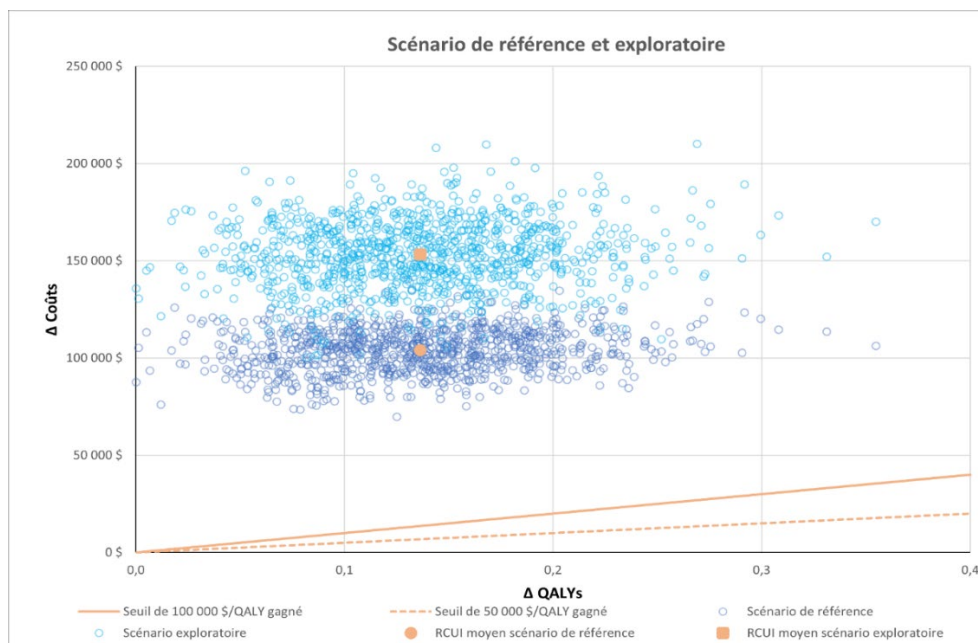
Principale limite relevée par l'INESSS

- Efficacité en séquence des traitements : L'étude ne permet pas de déterminer l'efficacité du trastuzumab déruxtécan s'il était administré à la suite du trastuzumab déruxtécan. Dans l'éventualité de l'inscription du trastuzumab déruxtécan, les cliniciens ont soulevé des doutes quant à l'efficacité du sacituzumab govitecan. Si les risques de résistance croisée soulevés dans la littérature s'avéraient exacts, cela aurait des conséquences sur les résultats mesurés dans l'analyse d'efficience.

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

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant Trodelvy^{MC} aux chimiothérapies standards pour le traitement des adultes atteints d'un cancer du sein RH+/HER2- localement avancé non résecable ou métastatique, qui a progressé malgré 2 à 4 chimiothérapies pour la maladie avancée et qui ont reçu 1 inhibiteur du CDK4/6, 1 hormonothérapie et 1 taxane

	Δ AVG	Δ QALY	Δ Coût (\$)	RCUI (\$/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIO DE RÉFÉRENCE ^a				
INESSS				
SCÉNARIO DE RÉFÉRENCE ^a	0,217	0,136	104 158	764 803 ^b
SCÉNARIO EXPLORATOIRE ^a	0,217	0,136	153 351	1 126 014 ^b
Pour atteindre les RCUI ci-dessous, le coût d'acquisition de Trodelvy ^{MC} doit être réduit d'au moins :				
Scénario de référence				
50 000 \$/QALY gagné				█ %
100 000 \$/QALY gagné				█ %
Scénario exploratoire				
50 000 \$/QALY gagné				█ %
100 000 \$/QALY gagné				█ %



Δ AVG : Différence d'années de vie gagnées; Δ Coût : Différence de coûts; Δ QALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; HER2- : Ne surexprimant pas le récepteur HER2; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental; RH+ : À récepteurs hormonaux positifs.

- a Analyse probabiliste qui repose sur 1 000 tirages de valeurs aléatoires à partir de lois de probabilité spécifique pour chacun des paramètres de l'analyse.
- b L'utilisation de la perspective du MSSS a un impact marginal sur les résultats. Par ailleurs, dans une approche déterministe, le RCUI serait de 734 790 et 1 065 037 \$/QALY gagné, pour le scénario de référence et exploratoire, respectivement.

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

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

L'administration du sacituzumab govitecan nécessiterait une mobilisation supérieure des ressources du système de santé par rapport aux chimiothérapies. En effet, la capécitabine s'administre par voie orale et la durée de perfusion des autres traitements intraveineux, telles la vinorelbine, l'éribuline et la gemcitabine, est inférieure à celle du sacituzumab govitecan. De surcroît, une période de surveillance de 30 minutes est nécessaire après son administration. L'impact attendu sur les ressources est toutefois de faible ampleur. En dépit de l'incidence plus élevée de neutropénies, de diarrhées, de nausées et de vomissements avec le sacituzumab govitecan qu'avec les chimiothérapies standards, la prise en charge des effets indésirables associés à ce médicament n'entraînerait pas une mobilisation accrue des ressources du système de santé selon les cliniciens consultés. À cet égard, malgré une utilisation supérieure des G-CSF dans l'étude TROPiCS-02 avec le sacituzumab govitecan qu'avec ses comparateurs, les cliniciens estiment qu'en pratique, leur fréquence d'administration serait similaire peu importe le traitement reçu à ce stade de la maladie.

Bien que le risque de toxicités hématologiques et digestives au sacituzumab govitecan soit accru en présence de polymorphismes du gène *UGT1A1*, ceux-ci ne sont pas recherchés d'emblée au Québec. Les cliniciens consultés considèrent qu'il n'y a pas lieu de modifier cette pratique, car leur détection n'influencerait pas la conduite clinique et les toxicités en découlant peuvent être prises en charge par les mêmes mesures que pour l'ensemble des personnes présentant des effets indésirables avec ce médicament.

Analyse d'impact budgétaire

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

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

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

Principales hypothèses des analyses d'impact budgétaire

Paramètre	Valeurs (valeurs autres)	
	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre annuel cumulatif de personnes nouvellement admissibles au traitement (sur 3 ans)	■, ■ et ■	93, 95 et 97
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché de Trodelvy ^{MC} (sur 3 ans)	■, ■ et ■ %	50, 75 et 87 % ^b (+/- 10 %)
Principale provenance de ces parts de marché		
Chimiothérapies standards	■, ■ et ■ %	100, 100 et 100 %
Intégration des patientes dans l'analyse	Progressive	Progressive
COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT		
Coût moyen par personne traitée (sur 3 ans) ^c		
Trodelvy ^{MC}	■ \$	211 047 \$
Chimiothérapies ^d	■ \$	14 211 \$

- a Ce pourcentage inclut les patientes qui seraient admissibles au sacituzumab govitecan dès la 3^e intention de traitement pour la maladie localement avancée, non résecable ou métastatique, plutôt qu'à partir de la 4^e intention. Cela correspond aux patientes dont la maladie localement avancée, non résecable ou métastatique a récidivé dans les 6 mois suivant la fin d'un traitement adjuvant par un inhibiteur du CDK4/6 ou dans les 12 mois suivant la fin d'une chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante.
- b Représente les parts de marché attendues à la fin de l'année.
- c Ce coût est calculé pour une personne de 69 kg de poids corporel ou présentant une surface corporelle de 1,72 m² et inclut les pertes de médicament. Il exclut toutefois le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste, le cas échéant.
- d Le coût dépend du protocole de chimiothérapie utilisé. Il s'agit d'une moyenne qui considère les proportions d'usage des différentes chimiothérapies utilisées au Québec. Celles-ci sont de 48, 23, 21 et 8 % pour l'éribuline, la vinorelbine, la gemcitabine, et la capécitabine, respectivement, d'après l'avis des cliniciens.

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

- Utilisation en 3^e intention de traitement : L'INESSS ajoute les patientes qui pourraient être admissibles à recevoir le sacituzumab govitecan à partir de la 3^e intention selon les critères d'inclusion de l'étude TROPiCS-02. Cela correspond aux patientes dont la maladie localement avancée non résecable ou métastatique a récidivé dans les 6 mois suivant la fin d'un traitement adjuvant par un inhibiteur du CDK4/6 ou dans les 12 mois suivant la fin d'une chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante. Selon les cliniciens consultés, environ 15 % de patients y seraient admissibles.
- Coûts des chimiothérapies : L'INESSS a ajusté les coûts des chimiothérapies à partir de sources de données québécoises.

Limite de l'analyse :

- Efficacité du traitement à la suite du trastuzumab déruxtécane : Les bénéfices du sacituzumab govitecan administré à la suite du trastuzumab déruxtécane sont incertains. Dans l'éventualité où les risques de résistance croisée soulevés dans la littérature s'avéraient exacts, cela entraînerait des conséquences sur la durée de traitement, et donc sur les coûts mesurés dans l'analyse d'impact budgétaire.

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

Impacts budgétaires de l'ajout d'une indication reconnue à Trodelvy^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement des adultes atteints d'un cancer du sein RH+/HER2- localement avancé non résecable ou métastatique ayant progressé malgré 2 à 4 chimiothérapies pour la maladie avancée, qui ont reçu 1 inhibiteur du CDK4/6, 1 hormonothérapie et 1 taxane

Perspective du budget des établissements de santé		An 1	An 2	An 3	Total
FABRICANT	Nombre de personnes	■	■	■	■
	Impact brut ^{a,b}	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
	Impact net ^c	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
INESSS	Nombre de personnes	93	95	97	285 ^d
	Impact brut ^{a,b}	3 271 248 \$	5 012 396 \$	5 936 788 \$	14 220 432 \$
	Impact net ^c	3 050 998 \$	4 674 917 \$	5 537 070 \$	13 262 985 \$
	Analyses de sensibilité déterministes		Scénario inférieur ^e		10 413 418 \$
			Scénario supérieur ^f		16 085 651 \$

RH+ : À récepteurs hormonaux positifs; HER2- : Ne surexprimant pas le récepteur HER2.

a Ces coûts sont présumés entièrement assumés par les établissements de santé.

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

c Les estimations incluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste, le cas échéant seulement pour la capécitabine.

d Nombre total de personnes qui auront amorcé le traitement sur 3 ans.

e Les estimations sont réalisées, sur l'impact net, en tenant compte d'une diminution de 10 % des parts de marché du sacituzumab govitecan et d'une diminution de 5 % du nombre de patientes qui recevraient le traitement à partir de la 3^e intention.

f Les estimations sont réalisées, sur l'impact net, en tenant compte d'une augmentation de 10 % des parts de marché du sacituzumab govitecan et d'une augmentation de 5 % du nombre de patientes qui recevraient le traitement à partir de la 3^e intention.

L'impact budgétaire du sacituzumab govitecan pour cette indication pourrait être moindre dans l'éventualité où le trastuzumab déruxtécan ferait l'objet d'une inscription sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le cancer du sein HER2-faible localement avancé non résecable ou métastatique. Les cliniciens consultés estiment que le sacituzumab govitecan serait utilisé à des intentions thérapeutiques plus tardives pour la sous-population avec une maladie RH+/HER2-faible. En effet, ces personnes se verraient d'abord offrir le trastuzumab déruxtécan, ce qui aurait pour conséquence de réduire les parts de marché du sacituzumab govitecan sur les 3 premières années.

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

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

Valeur thérapeutique

- Au stade localement avancé ou métastatique, le traitement du cancer du sein RH+/HER2- (y compris HER2-faible) réfractaire à l'hormonothérapie repose sur l'utilisation séquentielle de chimiothérapies et, pour certaines patientes présentant une maladie HER2-faible, du trastuzumab déruxtécan (non inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements*). Après l'échec de

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

2 chimiothérapies ou plus, l'efficacité des régimes offerts est modeste et les toxicités non négligeables. Il existe un besoin de nouveaux traitements bien tolérés pouvant retarder la progression de la maladie et prolonger la vie des patientes, sans nuire à leur qualité de vie. Les patients expriment un besoin de santé similaire.

- Les résultats issus de l'étude TROPiCS-02, qui est de bonne qualité méthodologique, montrent que le sacituzumab govitecan améliore de façon statistiquement significative la SSP, la SG et le TRO comparativement aux chimiothérapies standards. Les gains de SSP et de SG sont jugés cliniquement significatifs par les cliniciens consultés, et qualifiés de bénéfiques importants par les personnes atteintes, selon les communications reçues d'associations de patients.
- La toxicité du sacituzumab govitecan est importante et ses effets indésirables, dont les diarrhées et les neutropénies, doivent être surveillés. Son profil d'innocuité est cohérent avec celui rapporté dans la littérature, et jugé acceptable par les cliniciens. Par rapport aux chimiothérapies, il n'aurait pas d'effet préjudiciable sur la qualité de vie et pourrait en retarder la détérioration, sauf en ce qui concerne la sous-échelle évaluant le symptôme de diarrhée, lequel s'est accentué sous l'effet de ce traitement. Selon les cliniciens, ces résultats reflètent ce qu'ils observent avec l'utilisation du sacituzumab govitecan en cancer du sein triple négatif.
- Les bénéfices de l'administration séquentielle du trastuzumab déruxtécan et du sacituzumab govitecan chez les patientes qui seraient admissibles à ces 2 agents (RH+/HER2-faible) sont incertains. Les cliniciens estiment que les données actuelles sont trop préliminaires pour conclure à l'absence de bénéfice. Ils jugent raisonnable de ne pas restreindre l'utilisation séquentielle de ces médicaments, mais croient qu'il serait judicieux de séparer leur administration par celle d'une chimiothérapie dont le mécanisme d'action est distinct.

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

- Le prix soumis de 1 fiole de 180 mg de sacituzumab govitecan est de 1 478 \$. Son coût d'acquisition par période de 3 semaines est de 11 824 \$. Celui-ci est supérieur au coût des chimiothérapies standards (■ à ■ \$).
- Une analyse coût-utilité a été retenue pour évaluer l'efficience du sacituzumab govitecan. Comparativement aux chimiothérapies standards, le RCUI moyen est estimé à 764 803 \$/QALY gagné. Pour obtenir un RCUI de 50 000 et 100 000 \$/QALY gagné, une réduction d'au moins ■ et ■ %, respectivement, doit s'appliquer au prix du sacituzumab govitecan.

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

- L'administration du sacituzumab govitecan nécessiterait une mobilisation supérieure des ressources du système de santé, par rapport aux chimiothérapies usuelles. L'impact attendu est de faible ampleur.
- Les cliniciens consultés jugent que la détection des polymorphismes du gène *UGT1A1*, entraînant un risque accru de toxicités, n'est pas nécessaire, car elle n'influencerait pas la conduite clinique.
- Des coûts d'environ 13,3 M\$ pourraient s'ajouter au budget des établissements de santé au cours des 3 premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue au sacituzumab govitecan pour le traitement des adultes atteints d'un cancer du sein RH+/HER2- localement avancé non résecable ou métastatique, qui a progressé malgré 2 à 4 chimiothérapies pour la maladie avancée et qui ont reçu 1 inhibiteur du CDK4/6, 1 hormonothérapie et 1 taxane. Ces estimations reposent sur l'hypothèse selon laquelle 285 patientes seraient traitées au cours de ces années.

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

Délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi

Les membres du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès sont unanimement d'avis d'ajouter une indication reconnue à Trodelvy^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du cancer du sein localement avancé non résecable ou métastatique, à récepteurs hormonaux positifs (RH+) et ne surexprimant pas ou ne surexprimant que légèrement le récepteur de type 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2- ou HER2-faible).

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

Motifs de la position unanime

- Les membres reconnaissent le bénéfice clinique que procure le sacituzumab govitecan sur la survie sans progression et la survie globale des patientes atteintes d'un cancer du sein RH+ et HER2- ou HER2-faible de stade avancé ayant progressé malgré plusieurs traitements.
- Ils estiment que la toxicité du sacituzumab govitecan est importante et qu'elle doit faire l'objet de discussions entre le clinicien et la patiente, mais qu'elle est acceptable compte tenu des bénéfices démontrés, puisqu'elle ne semble pas détériorer la qualité de vie globale des patientes et que les effets indésirables peuvent généralement être pris en charge par l'équipe traitante à l'aide des thérapies de soutien usuelles.
- Bien que la séquence de traitement optimale de la sous-population atteinte d'un cancer RH+/HER2-faible qui serait admissible au trastuzumab déruxtécan et au sacituzumab govitecan demeure inconnue et que cela préoccupe les membres, ils sont d'avis qu'en l'absence de données robustes, celle-ci devrait être individualisée, adaptée au contexte clinique et relever du jugement clinique.
- Les membres concluent que le sacituzumab govitecan pourrait répondre au besoin de santé évoqué et que son utilisation découlera d'une discussion entre le médecin traitant et la patiente, à la lumière des avantages, des risques et des incertitudes.
- Au regard des analyses économiques effectuées, les membres estiment que le sacituzumab govitecan ne constitue pas une option de traitement efficiente au prix de vente soumis. Ce rapport défavorable entre le coût et l'efficacité, combiné à l'importante incidence budgétaire, justifie une atténuation du fardeau économique comme condition d'inscription.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement du Trodelvy^{MC} pour le traitement du cancer du sein RH+ et HER2- ou HER2-faible localement avancé non résecable ou métastatique constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation était encadrée par une indication de paiement et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

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

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Abbasvandi F, Bayat M, Akbari A, et coll.** Tumor characteristics and survival rate of HER2-low breast cancer patients: a retrospective cohort study. *Sci Rep* 2023;13(1):16719.
- **Abelman R, Spring L, Fell G, et coll.** Sequencing Antibody-Drug Conjugate after Antibody-Drug Conjugate in Metastatic Breast Cancer (A3 study): Multi-Institution Experience and Biomarker Analysis. Abrégé présenté au San Antonio Breast Cancer Symposium. 2023. Disponible à : https://atgproductions.net/atgclients/sabcs/2023_SABCS_Abstract_Report-12-3-23.pdf
- **Agostinetti E, Rediti M, Fimereli D, et coll.** HER2-Low Breast Cancer: Molecular Characteristics and Prognosis. *Cancers (Basel)* 2021;13(11).
- **Baez-Navarro X, van Bockstal MR, Andrinopoulou ER, et coll.** HER2-Low Breast Cancer: Incidence, Clinicopathologic Features, and Survival Outcomes From Real-World Data of a Large Nationwide Cohort. *Mod Pathol* 2023;36(4):100087.
- **Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, et coll.** Sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2021;384(16):1529-41.
- **Bryan S, Masoud H, Weir HK, et coll.** Cancer in Canada: Stage at diagnosis. *Health Reports* 2018; 29(12):21-5. Disponible à : <https://www150.statcan.gc.ca/n1/en/pub/82-003-x/2018012/article/00003-eng.pdf?st=X3irv2L>
- **Chen YF, Xu YY, Shao ZM, et coll.** Resistance to antibody-drug conjugates in breast cancer: mechanisms and solutions. *Cancer Commun (Lond)* 2023;43(3):297-337.
- **Comité consultatif des statistiques canadiennes sur le cancer en collaboration avec la Société canadienne du cancer**, Statistique Canada et l'Agence de la santé publique du Canada. Statistiques canadiennes sur le cancer 2023. Disponible à : https://cdn.cancer.ca/-/media/files/research/cancer-statistics/2023-statistics/2023-province-specific/qc-specific-stats-2023-fr.pdf?rev=547f0417c7af4725aa03ca8a27fc533c&hash=52C0C2986D63957D0F0A1FED3532447D&_gl=1*9rm8ai*_gcl_au*RONMLjE3MDA3NjkxMTAuQ2p3S0NBaUFqZnlxQmhBc0Vpd0EtVWR6Sk9Ga2Fzc0FndFNyLWf6Y0ZyC3kxVmhRSEVGSEYtMGh1djBEBGlFT1JwVTFPMUhhRRFfWRWpCb0NfUVIRQXZEX0J3RQ.*_gcl_au*MTQzNzUxNTMwMi4xNjk4ODY2MzUy
- **Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, et coll.** Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet* 2011;377(9769):914-23.
- **DeSantis CE, Ma J, Gaudet MM, et coll.** Breast cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019;69(6):438-51.
- **Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et coll.** New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45(2):228-47.
- **ESMO Clinical Practice Guidelines : Breast Cancer.** ESMO Metastatic Breast Cancer Living Guideline, v1.1 May 2023. Disponible à : <https://www.esmo.org/living-guidelines/esmo-metastatic-breast-cancer-living-guideline/er-positive-her2-negative-breast-cancer>
- **European Medicines Agency (EMA).** 22 juin 2023. Assessment report, Trodelvy, International non-proprietary name: Sacituzumab govitecan. Disponible à : https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/trodelvy-h-c-005182-ii-0020-epar-assessment-report-variation_en.pdf
- **Fenton MA, Tarantino P, Graff SL.** Sequencing Antibody Drug Conjugates in Breast Cancer: Exploring Future Roles. *Curr Oncol* 2023;30(12):10211-23.
- **Gampenrieder SP, Rinnerthaler G, Tinchon C, et coll.** Landscape of HER2-low metastatic breast cancer (MBC): results from the Austrian AGMT_MBC-Registry. *Breast Cancer Res* 2021;23(1):112.
- **Gaudio M, Jacobs F, Benvenuti C, et coll.** Unveiling the HER2-low phenomenon: exploring immunohistochemistry and gene expression to characterise HR-positive HER2-negative early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* Published online November 4, 2023.
- **Grinda T, Rassy E, Pistilli B.** Antibody-Drug Conjugate Revolution in Breast Cancer: The Road Ahead. *Curr Treat Options Oncol.* 2023;24(5):442-65.

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

- **Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, et coll.** American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(16):2784-95.
- **Heater NK, Franco S, Shah A.** Treatment of endocrine resistant metastatic breast cancer in the era of antibody drug conjugates. *Ann Transl Med* 2023;11(11):399.
- **Hein A, Hartkopf AD, Emons J, et coll.** Prognostic effect of low-level HER2 expression in patients with clinically negative HER2 status. *Eur J Cancer* 2021;155:1-12.
- **Huppert L, Mahtani R, Fisch S, et coll.** Multicenter retrospective cohort study of the sequential use of the antibody-drug conjugates (ADCs) trastuzumab deruxtecan (T-DXd) and sacituzumab govitecan (SG) in patients with HER2-low metastatic breast cancer (MBC). Abrégé présenté au San Antonio Breast Cancer Symposium 2023. Disponible à : https://atgproductions.net/atgclients/sabcs/2023_SABCS_Abstract_Report-12-3-23.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Algorithmes d'investigation, de traitement et de suivi du cancer du sein 2023. Disponible à : <https://inesss.algorithmes-onco.info/fr/algorithme-investigation-traitement-suivi-cancer-sein-10v.21#signet6125>
- **Jhaveri K, Marmé F.** Current and emerging treatment approaches for hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2024;123:102670.
- **Jiang C, Perimbeti S, Deng L, et coll.** Clinical outcomes of de novo metastatic HER2-low breast cancer: a National Cancer Database Analysis. *NPJ Breast Cancer* 2022;8(1):135.
- **Marmé F, Bardia A, Rugo HS, et coll.** Effect of Sacituzumab Govitecan vs Chemotherapy in HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer: Patient- Reported Outcomes From the TROPiCS-02 Trial. Affiche présentée au San Antonio Breast Cancer Symposium 2022.
- **Nader-Marta G, Molinelli C, Debien V, et coll.** Antibody-drug conjugates: the evolving field of targeted chemotherapy for breast cancer treatment. *Ther Adv Med Oncol* 2023;15:17588359231183679.
- **National Comprehensive Cancer Network.** NCCN clinical practice guidelines in oncology: Breast cancer 2023. Version 5.2023. 2023.
- **National Cancer Institute – Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) program.** Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer Subtypes 2023. Disponible à : <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast-subtypes.html>
- **Nelson DR, Brown J, Morikawa A, et coll.** Breast cancer-specific mortality in early breast cancer as defined by high-risk clinical and pathologic characteristics. *PLoS One* 2022;17(2):e0264637.
- **Park WK, Nam SJ, Kim SW, et coll.** The Impact of HER2-Low Expression on Oncologic Outcomes in Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. *Cancers (Basel)* 2023;15(22):5361.
- **PeerView Institute for Medical Education.** Mastering the Art of Precision in the Treatment of HR+ Early and Metastatic Breast Cancer: Risk Assessment, Prognostic Testing, and Selection and Sequencing of Therapies 2023. Disponible à : https://lrn.peerview.com/150208888_1_webcast/150208888_2_p2/pretest?Promocode=700&AudienceID=SABCS&SpecialtyID=232&ProfessionID=11&AOMID=38&CountryID=CA&ProjectNumber=150208888_1
- **Poumeaud F, Morisseau M, Cabel L, et coll.** Efficacy of Sacituzumab-Govitecan (SG) post Trastuzumab-deruxtecan (T-DXd) and vice versa for HER2low advanced or metastatic breast cancer (MBC): a French multicentre retrospective study. Abrégé présenté au San Antonio Breast Cancer Symposium 2023. Disponible à : https://atgproductions.net/atgclients/sabcs/2023_SABCS_Abstract_Report-12-3-23.pdf
- **Roy AM, Kumarasamy VM, Dhakal A, et coll.** A review of treatment options in HER2-low breast cancer and proposed treatment sequencing algorithm. *Cancer* 2023;129(18):2773-88.
- **Rugo HS, Bardia A, Marmé F, et coll.** Overall survival with sacituzumab govitecan in hormone receptor-positive and human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer (TROPiCS-02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2023;402(10411):1423-33.
- **Rugo HS, Bardia A, Marmé F, et coll.** Sacituzumab Govitecan in Hormone Receptor-Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2022a;40:3365-76.
- **Rugo HS, Schmid P, Tolaney S, et coll.** Health-related quality of life (HRQoL) in the phase III TROPiCS-02 trial of sacituzumab govitecan (SG) vs chemotherapy in HR+/HER2- metastatic breast cancer (MBC). Abstract. *Ann Oncol* 2022b;33:S1258.

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

- **Schettini F, Chic N, Brasó-Maristany F, et coll.** Clinical, pathological, and PAM50 gene expression features of HER2-low breast cancer. *NPJ Breast Cancer* 2021;7(1):1.
- **Shirman Y, Lubovsky S, Shai A.** HER2-Low Breast Cancer: Current Landscape and Future Prospects. *Breast Cancer* (Dove Med Press) 2023;15:605-16.
- **Singareeka Raghavendra A, Wang Z, Bassett R, et coll.** Antibody-Drug Conjugates (ADCs) in Breast Cancer: Real World Analysis of Outcomes. Abrégé présenté au San Antonio Breast Cancer Symposium 2023. Disponible à : https://atgproductions.net/atgclients/sabcs/2023_SABCS_Abstract_Report-12-3-23.pdf
- **Société canadienne du cancer [SCC].** Statistiques sur le cancer du sein 2023a. Disponible à : <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/breast/statistics#:~:text=On%20estime%20qu'environ%201,1%20sur%2036%20en%20mourra>
- **Société canadienne du cancer [SCC].** Statistiques de survie pour le cancer du sein 2023b. Disponible à : <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/breast/prognosis-and-survival/survival-statistics>
- **Tarantino P, Hamilton E, Tolaney SM, et coll.** HER2-Low Breast Cancer: Pathological and Clinical Landscape. *J Clin Oncol* 2020;38(17):1951-62.
- **Tarantino P.** TROPiCS-02 Data Presented at SABCS 2023: Implications for the HR+ Breast Cancer Treatment Paradigm. Disponible à : <https://docwirenews.com/post/tropics-02-data-presented-at-sabcs-2023-implications-for-the-hr-breast-cancer-treatment-paradigm>
- **Tolaney S, Bardia A, Marmé F, et coll.** Final Overall Survival Analysis From the Phase 3 TROPiCS-02 Study of Sacituzumab Govitecanin Patients With Hormone Receptor-Positive/HER2-Negative Metastatic Breast Cancer. Affiche présentée au congrès annuel de l'ASCO. 2023.
- **Viale G, Basik M, Niikura N, et coll.** Retrospective study to estimate the prevalence and describe the clinicopathological characteristics, treatments received, and outcomes of HER2-low breast cancer. *ESMO Open* 2023;8(4):101615.
- **Waks AG, Winer EP.** Breast cancer treatment: A Review. *Jama* 2019;321(3):288-300.
- **Wolff AC, Somerfield MR, Dowsett M, et coll.** Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology-College of American Pathologists Guideline Update. *Arch Pathol Lab Med* 2023;10.5858/arpa.2023-0950-SA.
- **Yang C, Brezden-Masley C, Joy AA, et coll.** Targeting HER2-low in metastatic breast cancer: an evolving treatment paradigm. *Ther Adv Med Oncol* 2023;15:17588359231175440.
- **You S, Gong C, Li Y, et coll.** Clinicopathological characteristics, evolution, treatment pattern and outcomes of hormone-receptor-positive/HER2-low metastatic breast cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023;14:1270453.
- **Zattarin E, Presti D, Mariani L, et coll.** Prognostic significance of HER2-low status in HR-positive/HER2-negative advanced breast cancer treated with CDK4/6 inhibitors. *NPJ Breast Cancer* 2023;9(1):27.
- **Zhang H, Peng Y.** Current Biological, Pathological and Clinical Landscape of HER2-Low Breast Cancer. *Cancers* (Basel) 2022;15(1)

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

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

ULTOMIRIS^{MC}

Syndrome hémolytique et urémique atypique

Avis transmis au ministre en mars 2024

Marque de commerce : Ultomiris

Dénomination commune : Ravulizumab

Fabricant : Alexion

Forme : Solution pour perfusion intraveineuse

Teneurs : 10 mg/ml (30 ml) et 100 mg/ml (3 ml et 11 ml)

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'ajouter une indication reconnue sur les listes des médicaments pour le traitement du syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa), si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

- Médicament d'exception;
- Atténuation du fardeau économique;
- Accès aux tests compagnons.

Indication reconnue

- ◆ pour le traitement des personnes atteintes du syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa) en présence :
 - d'un diagnostic de la maladie confirmé par la démonstration d'une activité de l'ADAMTS-13 $\geq 10\%$ (prélèvement préalable à la thérapie plasmatique, le cas échéant);
et
 - d'une microangiopathie thrombotique corroborée par un décompte plaquettaire $< 150 \times 10^9/l$ et par la présence d'au moins un signe d'hémolyse (LDH $\geq 1,5$ fois la limite supérieure de la normale [LSN], concentration d'haptoglobine $< 0,05$ g/l ou présence de schizocytes au frottis), à moins d'une confirmation par biopsie;
et
 - d'une valeur de créatinine sérique \geq LSN;
et
 - d'une atteinte d'un organe causée par la maladie.

En cas de résultat positif à un test de détection de l'infection à *Escherichia coli* produisant de la shigatoxine, effectué avant le début du traitement au ravulizumab, ou en présence d'autres causes

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

pouvant expliquer la présence d'une microangiopathie thrombotique (MAT), le ravulizumab doit être cessé.

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

Les personnes qui ont commencé un autre inhibiteur du complément C5 pour le traitement du SHUa avant l'inscription du ravulizumab sur la liste des médicaments sont admissibles au remboursement de ce dernier sous réserve que le prescripteur fournisse la preuve d'un effet clinique bénéfique tel que décrit ci-dessous. Les autorisations sont d'une durée maximale de 12 mois.

Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le prescripteur devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique démontré par l'amélioration ou la normalisation d'au moins un des éléments suivants, par rapport aux valeurs antérieures au début du traitement par un inhibiteur du complément C5 : décompte plaquettaire, hémoglobine, LDH ou créatinine sérique. De plus, l'amélioration ou la stabilisation de l'atteinte organique initiale doit être démontrée ainsi que l'absence de besoin de suppléance rénale à long terme.

Les autorisations pour la poursuite du traitement sont d'une durée maximale de 12 mois.

Toutes les autorisations sont accordées aux doses maximales suivantes en fonction du poids corporel :

- Pour les personnes de ≥ 5 kg et < 10 kg : 600 mg au jour 1, puis 300 mg au jour 15, puis toutes les 4 semaines;
- Pour les personnes de ≥ 10 kg et < 20 kg : 600 mg au jour 1, puis 600 mg au jour 15, puis toutes les 4 semaines;
- Pour les personnes de ≥ 20 kg et < 30 kg : 900 mg au jour 1, puis 2 100 mg au jour 15, puis toutes les 8 semaines;
- Pour les personnes de ≥ 30 kg et < 40 kg : 1 200 mg au jour 1, puis 2 700 mg au jour 15, puis toutes les 8 semaines;
- Pour les personnes de ≥ 40 kg et < 60 kg : 2 400 mg au jour 1, puis 3 000 mg au jour 15, puis toutes les 8 semaines;
- Pour les personnes de ≥ 60 kg et < 100 kg : 2 700 mg au jour 1, puis 3 300 mg au jour 15, puis toutes les 8 semaines;
- Pour les personnes de ≥ 100 kg : 3 000 mg au jour 1, puis 3 600 mg au jour 15, puis toutes les 8 semaines.

Il est à noter que le ravulizumab n'est pas autorisé après l'échec d'un autre inhibiteur du complément C5 si celui-ci a été administré pour le traitement du SHUa.

Si le traitement a pris fin, il peut être repris en cas de situation comportant un haut risque de MAT (par exemple, une greffe rénale ou une hypertension maligne) ou s'il y a réapparition de signes d'hémolyse accompagnés d'une thrombopénie ou d'une atteinte d'organe secondaire à la maladie. Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le prescripteur devra fournir la preuve d'un

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

effet clinique bénéfique démontré tel que décrit ci-dessus. Les autorisations sont d'une durée maximale de 12 mois.

Évaluation

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

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le ravulizumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre la protéine C5 du complément. En se fixant sur cette protéine, il inhibe son clivage, ce qui prévient la formation du complexe terminal du complément et en empêche l'activation. L'hémolyse intravasculaire est l'une des principales manifestations de l'activation du complément terminal.

Le ravulizumab s'administre par voie intraveineuse (I.V.). À partir de 2 semaines après l'administration de 1 dose de charge, le ravulizumab s'administre toutes les 4 ou 8 semaines, à une posologie basée sur le poids corporel. Il est indiqué notamment « pour le traitement de patients adultes et de patients pédiatriques âgés d'un mois et plus atteints du syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa) afin d'inhiber la microangiopathie thrombotique (MAT) induite par le complément ».

La structure moléculaire du ravulizumab est très similaire à celle de l'éculizumab (Soliris^{MC}) puisque la différence réside dans la substitution de 4 acides aminés. La demi-vie d'élimination est prolongée (environ 50 jours pour le ravulizumab en comparaison d'environ 11 à 17 jours pour l'éculizumab), ce qui réduit la fréquence d'administration.

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la 1^{re} évaluation d'Ultomiris^{MC} par l'INESSS pour cette indication et elle est réalisée dans le cadre d'un processus d'évaluation aligné sur Santé Canada et l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé.

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

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le SHUa est une maladie rare et difficile à diagnostiquer et dont les données épidémiologiques sont limitées. Aucune donnée sur la prévalence ou l'incidence de cette pathologie n'est consultable au Québec. À l'échelle mondiale, l'incidence annuelle dans l'ensemble des populations pédiatrique et adulte est estimée à 0,23 à 1,9 cas par million et la prévalence, à 4,9 cas par million (Yan 2020). Elles varient selon l'âge. Environ 40 à 60 % des personnes atteintes d'un SHUa sont des enfants ou des adolescents (Loirat 2011, Frémeaux-Bacchi 2013).

Le SHUa est une forme de MAT, soit un groupe de maladies hétérogènes caractérisées par une anémie hémolytique, une thrombopénie et des dommages aux organes. Le diagnostic de SHUa se fait par exclusion des autres formes possibles de MAT, notamment du purpura thrombocytopenique thrombotique (PTT). En présence d'un syndrome hémolytique et urémique (SHU), plusieurs étiologies sont possibles et le diagnostic de SHUa est posé une fois toutes les autres causes potentielles exclues. Celles-ci incluent l'infection à *Escherichia coli* produisant de la shigatoxine (STEC-SHU). Il peut aussi s'agir d'une MAT secondaire, causée par l'une des nombreuses conditions ou l'un des nombreux facteurs déclenchants associés au développement d'une MAT, comme l'usage de certains médicaments et agents antinéoplasiques, un contexte de cancer, de transplantation d'organe ou de cellules hématopoïétiques, de maladie auto-immune, de grossesse ou d'hypertension maligne.

Le SHUa, aussi nommé MAT isolée, est associé à un dérèglement de la voie alterne du complément (Soudabeh 2014), qui persiste malgré le traitement de l'élément déclencheur ou survient en l'absence d'un tel facteur. Ce dérèglement peut être causé par la présence de variants pathogènes ou d'autoanticorps ciblant une ou plusieurs protéines du système du complément, bien que souvent, elle ne soit pas retrouvée (McFarlane 2021). La suractivation du complément entraîne des lésions endothéliales, notamment par la formation de complexe d'attaque membranaire provoquant entre autres de l'inflammation, des dommages aux organes et une hémolyse, ce qui affecte la circulation sanguine vers les organes. Les reins sont les organes le plus souvent atteints et cela peut mener à l'insuffisance rénale terminale. D'autres systèmes peuvent également être touchés, tels le système nerveux central et les systèmes cardiovasculaire, pulmonaire, gastro-intestinal et oculaire, ainsi que la peau (Berger 2019). Cela peut se traduire notamment par des événements ischémiques cardiaques, une cardiomyopathie, de l'hypertension, des convulsions, une hémorragie pulmonaire, une pancréatite ou des saignements gastro-intestinaux. Il persiste un risque de décès associé à ces complications. Avant l'introduction d'un traitement spécifique dans l'arsenal thérapeutique et en dépit de la plasmathérapie (plasmaphérèse ou perfusions de plasma) et d'autres traitements de soutien offerts, 6,7 % des enfants et 0,8 % des adultes (≥ 16 ans) sont décédés tandis que 16 % des enfants et 46 % des adultes ont eu une progression vers une insuffisance rénale terminale 1 an après le 1^{er} épisode (Frémeaux-Bacchi). De plus, 48 % des enfants et 67 % des adultes présentaient une insuffisance rénale terminale ou étaient décédés 3 ans après le diagnostic (Noris 2010).

Les patients atteints d'un SHUa doivent être traités promptement en raison d'un risque de détérioration rapide, notamment celle de la fonction rénale. Le traitement vise à renverser ou à réduire les dommages glomérulaires et artériolaires. Selon les cliniciens, une fois le diagnostic de PTT exclu, la plasmathérapie n'a plus sa place dans la prise en charge contemporaine de la maladie. L'éculizumab (Soliris^{MC}), inhibiteur

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

de la voie terminale du complément C5, est le traitement utilisé dans la pratique courante actuellement. Il n'a toutefois jamais été évalué par l'INESSS pour cette indication. Il est actuellement remboursé par la mesure du patient d'exception de la RAMQ. Ce traitement est habituellement instauré alors que le patient est hospitalisé, et poursuivi en ambulatoire une fois sa condition stabilisée. La durée de traitement n'est pas bien établie. Elle varie de quelques mois à plusieurs années et dépend des facteurs de risque de récurrence (notamment de la présence de certains variants pathogènes ou d'autoanticorps, d'une récurrence ou d'une inhibition insuffisante du complément) (Bernabeu 2020). Selon la monographie, un suivi étroit à l'arrêt du médicament est recommandé. Le retraitement est possible en cas de récurrence.

Besoin de santé

Le SHUa est une urgence médicale. Un retard de l'instauration du traitement ou de l'obtention de sa réponse peut entraîner la défaillance, parfois irréversible, de plusieurs organes ou être fatal. Il n'y a aucune option de traitement inscrite sur les listes des médicaments. Il existe donc un important besoin de santé non comblé concernant une thérapie qui prévient les conséquences associées au SHUa, dont l'insuffisance rénale et le recours à la transplantation rénale, les complications neurologiques graves et le décès.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, les études 311 (portant sur des adultes : Rondeau 2020, Barbour 2021) et 312 (portant sur des enfants : Ariceta 2021, Tanaka 2021), complétées par des données actualisées (Dixon 2021) sont retenues pour l'évaluation. De plus, une analyse de comparaison indirecte (Tomazos 2022) a aussi été considérée. Étant donné que le traitement actuel dans la pratique courante, l'éculizumab, n'a jamais été évalué par l'INESSS pour cette indication, une recension des écrits portant sur celui-ci a été réalisée afin de l'apprécier.

Données portant sur l'éculizumab

Quatre essais prospectifs ont été repérés, soit les études C08-002 et C08-003 (Legendre 2013), C10-003 (Greenbaum 2016) et C10-004 (Fakhouri 2016). Ce sont tous des essais de phase II, prospectifs, multicentriques, sans comparateur et incluant un faible nombre de sujets (17, 20, 22 et 41, respectivement). Aucune étude prospective ne compare l'éculizumab aux meilleurs soins de soutien ou à la plasmaphérisation. Les études C08-002 et C08-003 n'incluaient que des adultes et quelques enfants qui étaient réfractaires à la thérapie plasmaphérisation et dont le délai médian entre le diagnostic et le début du traitement était de plusieurs mois (9,7 et 48,3 mois). Dans l'ensemble des études recensées, à 26 semaines, la proportion de réponses complètes de la MAT variait de 25 à 73 %, la normalisation des paramètres hématologiques, de 76 à 90 % et l'amélioration du stade d'insuffisance rénale a été observée chez 35 à 63 % des sujets (Rondeau, Campistol 2015). Une revue Cochrane a qualifié l'ensemble des preuves présentées concernant l'efficacité évaluée dans les études C08-002, C08-003 et C10-004 comme étant de très faible qualité, selon l'outil GRADE (Pugh 2021).

Les bénéfices semblent se maintenir à plus long terme (Licht 2015, Menne 2019). En effet, après un suivi médian de 65,7 mois (Menne), dans une cohorte de 93 patients inclus dans l'ensemble de ces études, on remarque une proportion moindre de patients ayant besoin d'une dialyse au dernier suivi, en comparaison de celle précédant l'amorce de l'éculizumab (8,1 % contre 40,7 %) et un plus faible nombre d'événements liés à la MAT pendant les périodes de traitement en comparaison des périodes sans traitement (taux de 1,0/100 et 13,5/100 patients-années, respectivement). Cette publication rapporte

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

3 cas certains et 1 cas possible d'infection à méningocoque, tous considérés comme liés à l'éculizumab. Aucun décès n'a été rapporté.

Études 311 et 312

L'étude 311 est un essai de phase III multicentrique, sans groupe comparateur et sans insu, qui a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du ravulizumab. Il a été réalisé sur 58 adultes montrant des signes de MAT tels que de la thrombopénie, de l'hémolyse et une augmentation de la créatinine, et n'ayant jamais fait l'essai d'un inhibiteur du complément. De plus, pour les patients greffés rénaux, le diagnostic de SHUa devait avoir été posé avant la greffe ou des preuves d'une MAT devaient persister au moins 4 jours après la modification des immunosuppresseurs. Les critères d'exclusion d'intérêt comprenaient un déficit en ADAMTS-13 (activité < 5 %), la présence de STEC-SHU, un test de Coombs positif, un traitement prolongé (≥ 28 jours) par plasmathérapie, la dialyse chronique ainsi que la présence de SHU secondaire à des médicaments ou à toute autre condition de santé incompatible avec la présence de SHUa. Bien que l'étude permettait aussi l'inclusion d'adolescents, aucun patient de moins de 18 ans n'a été inclus. Les patients ont reçu le ravulizumab administré par perfusion I.V. au jour 1 (dose de charge), suivi de 1 dose 2 semaines après, puis toutes les 8 semaines. Les doses initiales et subséquentes étaient déterminées selon le poids corporel, soit 2 400 à 3 000 mg (dose de charge), puis 3 000 à 3 600 mg. Bien que le traitement pût être cessé en cas d'effets indésirables graves ou de grossesse, il n'y avait pas de critère d'arrêt établi au protocole concernant une efficacité insuffisante. Avant d'instaurer le traitement à l'étude, tous les patients devaient être vaccinés contre *Neisseria meningitidis* et recevoir temporairement une antibioprophylaxie si la vaccination était trop récente. Le paramètre principal est la réponse complète de la MAT après 26 semaines. Chacun des critères de réponse devait être rempli également dans un délai ≥ 28 jours pour la confirmer. Une phase de prolongation allant jusqu'à 4,5 ans était également planifiée. Aucune hypothèse n'a été formulée et aucune analyse statistique formelle n'était prévue.

L'étude 312 présente un devis et des critères d'inclusion et d'exclusion très similaires à ceux de l'essai précédent, à l'exception qu'elle n'inclut que des patients de moins de 18 ans. Cette étude inclut 2 cohortes. Dans la 1^{re} (n = 21), il n'y avait pas de critère d'âge et le poids minimal était de 5 kg. Les sujets étaient tous naïfs d'inhibiteurs du complément. La cohorte 2 (n = 10) incluait des patients âgés de moins de 18 ans (Japonais) ou de 12 à < 18 ans (autres régions) qui avaient fait l'essai de l'éculizumab pour le traitement d'un SHUa pendant au moins 90 jours et qui avaient obtenu une réponse clinique satisfaisante sous l'effet de ce médicament. Dans les 2 cohortes, les doses de ravulizumab, établies selon le poids, variaient de 600 à 2400 mg pour la dose de charge, puis de 300 à 3000 mg toutes les 4 ou 8 semaines. Le paramètre principal est le même que dans l'étude précédente.

Les principaux résultats, obtenus sur la population de l'ensemble d'analyse intégrale dans l'étude 311 et la cohorte 1 de l'étude 312, sont présentés dans le tableau suivant.

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

Principaux résultats d'efficacité de l'étude 311 (Rondeau 2020, Barbour 2021) et de la cohorte 1 de l'étude 312 (Ariceta 2020), ACMTS 2023

Paramètre d'évaluation ^a	Ravulizumab	
	Résultats à 26 semaines	Résultats de la phase de prolongation ^b
ÉTUDE 311 (ADULTES)	n = 56	
Réponse complète de la MAT ^c	53,6 %	60,7 %
Normalisation hématologique ^d	73,2 %	80,4 %
Taux de plaquettes	83,9 %	85,7 %
Taux de LDH	76,8 %	83,9 %
Réduction ≥ 25 % du taux Cr _s	58,9 %	62,5 %
Augmentation ≥ 20 g/l du taux d'Hb	71,4 %	n = 44 86,4 %
Amélioration du DFGe ^e	n = 47 68,1 %	nd
Amélioration ≥ 3 points du score FACIT-F ^f	n = 44 84,1 %	nd
ÉTUDE 312 (COHORTE 1 : ENFANTS NAÏFS D'INHIBITEURS DU COMPLÉMENT)	n = 18	
Réponse complète de la MAT ^c	77,8 %	94,4 %
Normalisation hématologique ^d	88,9 %	94,4 %
Taux de plaquettes	94,4 %	94,4 %
Taux de LDH	88,9 %	94,4 %
Réduction de ≥ 25 % du taux Cr _s	83,3 %	94,4 %
Augmentation ≥ 20 g/l du taux d'Hb	88,9 %	94,4 %
Amélioration du DFGe ^e	n = 17 88,2 %	nd
Amélioration de ≥ 3 points du score FACIT-F ^f	n = 9 100 %	nd

Cr_s : Créatinine sérique; DFGe : Débit de filtration glomérulaire estimé; FACIT-F : *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue*; Hb : Hémoglobine; IC95 : Intervalle de confiance à 95 %; LDH : Lactate déshydrogénase; MAT : Microangiopathie thrombotique; nd : Résultat non disponible.

- a Évaluation dans la population de l'ensemble d'analyse intégrale. Résultats présentés en pourcentage de patients.
 b Le suivi médian est de 75,6 semaines et de 82,4 semaines, respectivement, dans les études 311 et 312.
 c La réponse complète de la MAT est définie par la normalisation des paramètres hématologique (taux de plaquettes ≥ 150 x 10⁹/l et de LDH ≤ 246 U/l) et par une réduction de 25 % du taux de Cr_s par rapport à la valeur initiale.
 d La normalisation hématologique correspond à la normalisation des taux de plaquettes et de LDH.
 e Passage d'une catégorie DFGe à une autre de gravité moindre et associée à une amélioration de la fonction rénale.
 f Questionnaire mesurant la perception de la fatigue et son impact ainsi que celui de la maladie sur les activités quotidiennes et le niveau de fonction dans 5 domaines. Le score de chaque domaine varie de 0 à 4 points. Une diminution des unités indique une détérioration de l'état. Des améliorations du score total de 3 et de 4,7 points peuvent être considérées comme cliniquement significatives pour les versions adulte (Nordin 2016) et pédiatrique (Lai 2007) du questionnaire, respectivement.

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

- Ces études sont de faible qualité méthodologique. Considérant la rareté de la maladie, des études comparatives de non-infériorité avec l'éculizumab, bien que souhaitables, seraient difficilement réalisables.

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

- Ces essais n'ont pas été réalisés à l'insu des sujets ni des investigateurs, ce qui pourrait avoir influencé les paramètres subjectifs tels que l'innocuité et la qualité de vie. Toutefois, compte tenu du caractère objectif du paramètre principal, le devis ouvert est jugé acceptable.
- Les risques de biais de sélection, de détection et d'attrition sont considérés comme importants.
- Le paramètre d'évaluation principal est jugé adéquat dans le contexte du SHUa et le moment déterminé pour l'évaluer est suffisant. Cependant, le seuil de signification clinique de ce paramètre n'est pas établi. Selon les cliniciens consultés, la majorité des patients bénéficiant d'un inhibiteur de la voie terminale du complément C5 obtiennent une réponse clinique en moins de 6 mois.
- Les analyses d'efficacité n'ont pas été réalisées sur la population en intention de traiter.
- Les proportions de déviations majeures du protocole sont élevées (76,7 % et 66,7 % dans les études 311 et 312) et leur nature porte principalement sur les critères d'inclusion et d'exclusion.

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

- Étude 311 : Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci étaient d'un âge médian de 40,1 ans et 66,1 % étaient des femmes. Seuls 5,4 % avaient eu des manifestations de SHUa avant l'épisode actuel. À l'inclusion, la majorité des patients avaient une fonction rénale très détériorée, soit une insuffisance rénale terminale (stade 5 : 71,4 %) et 51,8 % avaient subi une dialyse dans les 5 jours précédents. Cinquante et un pour cent des participants avaient séjourné aux soins intensifs et 72,2 % avaient des symptômes extrarénaux. Cela témoigne de complications sévères de la maladie. Par ailleurs, 20,5 % des patients avaient au moins 1 variant pathogène ou un type d'autoanticorps identifié, mais cette évaluation n'était pas requise pour tous. Parmi les patients inclus, 14,3 % avaient reçu une greffe rénale au préalable et la même proportion a été traitée en période post-partum. Finalement, pour l'ensemble de la population considérée, le traitement au ravulizumab a été instauré promptement après le début des symptômes (délai médian de 0,28 mois) quoiqu'il y ait une grande variabilité (de 0 à 215 mois).
- Étude 312 : Les caractéristiques de base des patients sont peu détaillées. Dans les cohortes 1 et 2, l'âge médian était de 5,2 et 12,5 ans et la proportion de filles, de 55,6 et 10 %. Dans la cohorte 1, 33,3 % des patients avaient une insuffisance rénale terminale (stade 5) au début de l'étude, 38,9 % avaient séjourné aux soins intensifs, 72,2 % avaient des symptômes extrarénaux et 1 patient avait reçu une greffe rénale. Dans la cohorte 2, 1 patient avait subi une greffe rénale et aucun n'avait eu besoin de dialyse dans les 56 jours précédents.
- Les cliniciens consultés jugent que, pris individuellement, les critères d'inclusion de ces études correspondent à un stade extrêmement précoce de la maladie, ce qui les rend peu spécifiques. Mis à part pour le critère d'augmentation de la créatinine, il n'était pas exigé d'avoir une atteinte d'un organe cible. Toutefois, les caractéristiques de la population incluse les portent à croire qu'elle est atteinte d'un SHUa et qu'elle est somme toute représentative de celle traitée au Québec, tant les adultes que les enfants.

Résultats d'efficacité de l'étude 311

Le ravulizumab entraîne une réponse complète de la MAT de 53,6 % à 26 semaines. Des analyses de sensibilité portant sur la réponse complète de la MAT selon une définition modifiée confirment ce résultat. Le délai médian de l'atteinte est de 86 jours. La composante de normalisation des plaquettes et des LDH était plus fréquemment rencontrée et atteinte plus rapidement que la réduction ≥ 25 % de la créatinine (83,9, 76,8 et 58,9 %). Bien que les déviations du protocole étaient nombreuses, des analyses de sensibilité considérant la population *per protocol* montrent des résultats cohérents avec ceux de

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

l'analyse principale. Parmi les patients dialysés au début de l'étude, 58,6 % ne l'étaient plus à la semaine 26 (délai médian d'arrêt à 30 jours) alors que dans l'ensemble des patients non dialysés, 77,8 % le sont demeurés à la semaine 26. De plus, 68,1 % des participants ont eu une amélioration du stade d'insuffisance rénale. Les résultats à la mise à jour des données se maintiennent ou s'améliorent. Toutefois, l'absence de comparateur rend difficile l'appréciation de l'ampleur du bénéfice attribuable au ravulizumab et il n'est pas possible de s'assurer que l'effet observé est similaire à celui observé en pratique clinique pour ce qui est de l'éculizumab, bien que ces 2 médicaments aient une structure similaire. Cependant, les dosages du C5 libre, qui reflètent l'inhibition du complément, sont rassurants quant à l'effet pharmacodynamique du ravulizumab. En effet, la réduction du C5 libre est rapide et soutenue (valeur cible < 0,5 mg/ml atteinte pour l'ensemble des mesures, à l'exception de 4 dosages concernant 3 patients distincts, dont 2 présentaient une autre condition pouvant l'expliquer). Il est à noter toutefois que selon les cliniciens consultés, des marqueurs différents sont utilisés en pratique clinique au Québec pour mesurer l'inhibition du complément.

Résultats d'efficacité de l'étude 312

Dans la cohorte 1, les résultats indiquent que le ravulizumab entraîne une réponse complète de la MAT plus élevée et qu'elle est atteinte plus rapidement chez les enfants que chez les adultes, soit 77,8 % à 26 semaines. Le délai médian de l'atteinte est de 30 jours. La composante de normalisation des plaquettes et des LDH était plus fréquemment rencontrée et atteinte plus rapidement que la réduction ≥ 25 % de la créatinine (94,4, 88,9 et 83,3 %). Parmi les 6 patients dialysés au début de l'étude, 4 ne l'étaient plus à la semaine 26 et les 2 autres ont pu cesser ce traitement plus tard. Les résultats à la mise à jour des données se maintiennent ou s'améliorent. Ces résultats appuient ceux obtenus chez les adultes. Les mêmes limites liées à l'absence de comparateur s'appliquent à cette étude. Les dosages de C5 libre étaient sous la valeur seuil de 0,5 mg/ml chez l'ensemble des patients, à l'exception de 2 participants.

Dans la cohorte 2, les résultats des patients stabilisés par l'éculizumab et passés au ravulizumab montrent que les taux de plaquettes, de LDH et d'hémoglobine, de même que le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) et les scores FACIT-F sont demeurés stables. Aucun des 10 patients n'a requis de dialyse.

Données actualisées des études 311 et 312

Les données actualisées à 2 ans de l'étude 311 et de la cohorte 1 de l'étude 312 (Dixon) montrent que l'effet semble se maintenir dans le temps. En effet, la réponse complète de la MAT s'est maintenue tandis que la fonction rénale s'est maintenue ou améliorée en comparaison de la semaine 26 (DFGe : étude 311 : 35 et 29 ml/min/1,73 m², étude 312 : 82,5 et 80 ml/min/1,73 m²). Également, aucun patient n'ayant cessé la dialyse à la semaine 26 n'a dû la reprendre au terme de cette analyse.

Innocuité et qualité de vie dans les études 311 et 312

Chez les adultes, les principaux effets indésirables, rapportés à la 1^{re} analyse de l'étude 311 sur 58 participants, sont les céphalées (36,2 %), la diarrhée (31,0 %) et les vomissements (25,9 %). Les effets indésirables graves ont été rapportés chez 51,7 % des participants. Trois décès sont survenus au cours de l'étude, mais aucun n'a été considéré comme lié au médicament ou à un contrôle inadéquat des complications de la maladie. Chez les enfants de la cohorte 1 de l'étude 312, les principaux effets indésirables, rapportés chez 21 participants, sont la fièvre (47,6 %), la nasopharyngite, la diarrhée, les vomissements et les céphalées (33,3 % chacun). Les effets indésirables graves ont été rapportés chez 66,7 % des participants. Dans la cohorte 2, 1 des 10 participants ayant reçu l'éculizumab a eu un effet

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

indésirable grave. Les données actualisées montrent qu'il y a une réduction générale du nombre de patients rapportant de nouveaux effets indésirables sur 2 ans. Aucun décès n'est rapporté dans l'étude 312. Après la période de traitement initiale de 26 semaines, aucun patient n'a abandonné l'une ou l'autre de ces études en raison d'effets indésirables émergents. Une mise en garde apparaît dans la monographie puisque par son mécanisme d'action, le ravulizumab augmente la vulnérabilité aux infections à méningocoque. Aucune infection à ce pathogène n'a été rapportée dans les 2 études. Sans comparateur et considérant la présentation clinique de la maladie en contexte de détérioration aigüe de la condition générale, il est difficile de déterminer le lien de causalité de ces effets indésirables avec le ravulizumab.

Concernant la qualité de vie, chez les adultes, les scores FACIT et FACIT-F s'améliorent et se stabilisent autour du jour 29. À la semaine 26, 84,1 % des répondants de l'étude 311 et 33,3 % de ceux de la cohorte 1 de l'étude 312 ont eu une amélioration cliniquement significative du score FACIT-F (≥ 3 points). Dans la phase d'extension, ce sont 82,5 % et la totalité des répondants qui ont atteint ce seuil. La qualité de vie s'est maintenue tout au long de la période d'observation dans la cohorte 2 de l'étude 312, selon le score *Pediatric FACIT-Fatigue*. Toutefois, la portée de ces résultats est limitée en raison du devis ouvert de l'étude, du petit nombre de patients inclus dans les analyses, de l'absence de comparateur et de l'attrition importante.

Comparaison indirecte

Le comparateur jugé le plus approprié pour évaluer l'efficacité et l'innocuité du ravulizumab pour le traitement du SHUa est l'éculizumab, traitement utilisé dans la pratique courante au Québec, bien qu'il n'ait pas été évalué par l'INESSS et qu'il ne soit pas inscrit sur les listes des médicaments pour cette indication. En l'absence de données les comparant directement, le fabricant a soumis une comparaison indirecte ajustée par appariement (Tomazos). L'analyse principale a pour objectif de comparer l'efficacité et la qualité de vie du ravulizumab à celles de l'éculizumab chez les patients adultes n'ayant pas subi de greffe rénale. De nombreuses analyses de sensibilité ont été réalisées et d'autres considèrent des populations différentes (enfants, adultes greffés rénaux).

L'appréciation par l'INESSS de l'analyse principale de cette comparaison indirecte est la suivante :

- Les données cliniques concernant le ravulizumab ont été obtenues dans le cadre de l'étude 311. L'extraction des données de cet essai provient des données individuelles des patients de l'analyse intermédiaire à 26 semaines.
- Quant aux données cliniques sur le comparateur, les données individuelles des patients ont été obtenues dans le cadre des études C08-002 et C10-004, qui ont été regroupées. Ce sont des études prospectives, multicentriques et sans comparateur. La stratégie de repérage et de sélection de la littérature pertinente n'est pas mentionnée. Comme mentionné précédemment, il est à noter que d'autres études prospectives ont évalué l'efficacité de l'éculizumab. La méthode d'extraction des données n'est pas décrite et il n'y a aucune mention à propos d'une évaluation de la qualité méthodologique ou du risque de biais des essais inclus dans l'analyse. Certains critères d'inclusion et d'exclusion diffèrent entre les études retenues pour chacun des médicaments. Parmi ceux-ci, notons les valeurs seuils de la numération plaquettaire, les LDH et l'hémoglobine. De plus, un écart de plus de 10 ans sépare le recrutement de l'étude 311 des 2 autres considérées. Cela constitue une limite importante de cette comparaison. En effet, le diagnostic et la prise en charge de la maladie ont grandement évolué entre ces 2 périodes, selon les cliniciens consultés, notamment la

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

recherche de variants pathogènes et la place de la plasmathérapie dans la prise en charge de la maladie.

- Des patients ont été soustraits de l'échantillon considéré, dont les enfants, les patients greffés rénaux et ceux ayant plus de 1 valeur manquante aux analyses. Les 46 patients restants du groupe ravulizumab ont été appariés aux 39 participants restants du groupe éculizumab à l'aide d'un score de propension, en utilisant la méthode des poids stabilisés. Cela a permis de conserver la taille d'échantillon de cette population sélectionnée. Cette méthode ne permet pas toutefois de s'assurer que l'ensemble des caractéristiques sont comparables entre les groupes.
- Les covariables utilisées dans le processus d'appariement, afin d'équilibrer les caractéristiques démographiques et cliniques initiales des patients, étaient la dialyse, le taux moyen de plaquettes et de LDH, et le DFGe. Ils ont été jugés pertinents, car ils pourraient constituer des modificateurs d'effet ou des facteurs confondants. Il aurait été toutefois intéressant d'avoir l'information sur la présence ou non de variants pathogènes, le taux de récurrence, les antécédents familiaux et le délai d'instauration du traitement, et d'en faire l'ajustement entre les groupes, puisqu'ils constituent des facteurs importants influençant le pronostic. De plus, malgré cet appariement, il demeure des différences résiduelles entre les groupes concernant d'autres caractéristiques telles que l'origine des patients.
- Cette comparaison indirecte est non ancrée, c'est-à-dire qu'il y a absence de comparateur commun. Ce devis engendre de nombreux biais. En effet, une comparaison non ancrée repose sur l'hypothèse selon laquelle tous les facteurs pronostiques et les modificateurs d'effet sont pris en compte, ce qui n'est pas nécessairement le cas de celle-ci. L'échec d'une telle supposition introduit des biais dans les estimations.
- Les paramètres d'évaluation sont nombreux. Ils incluent la dialyse, le décès, la catégorie de DFGe, les valeurs moyennes de créatinine, de plaquettes, de LDH, de DFGe, de tension artérielle systolique et des scores de qualité de vie. Ils ont tous été évalués à 26 semaines. Il existe une différence en ce qui a trait à la collecte des données concernant la dialyse, puisque le délai pour l'avoir reçu diffèrait dans les études considérées.
- Il n'y a pas eu d'évaluation comparative de l'innocuité.

En raison des limites soulevées, les résultats de la comparaison indirecte sont empreints d'incertitude et ne peuvent être retenus.

Perspective du patient

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

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu une lettre de l'Association québécoise des pharmaciens propriétaires (AQPP). Les propos contenus dans cette lettre sont rapportés dans la section « Conséquences sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé et de services sociaux, et considérations particulières ». Les éléments mentionnés ci-après dans cette perspective proviennent de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

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

Traitement actuel

Les cliniciens consultés reconnaissent le grand besoin de santé portant sur la réduction de la morbidité associée au SHUa. Ils mentionnent que ce besoin est partiellement comblé par l'éculizumab actuellement, qu'il n'y a pas d'enjeu d'accessibilité à ce médicament par la mesure du patient d'exception, et considèrent que l'innocuité n'engendre pas de préoccupation particulière. En raison de la détérioration rapide de la condition clinique du patient, il arrive que le traitement soit instauré en cas de forte suspicion avant même d'avoir obtenu l'ensemble des résultats nécessaires pour confirmer le diagnostic.

Données sur le ravulizumab

Les cliniciens consultés mentionnent qu'ils auraient souhaité que l'effet du ravulizumab sur la réponse complète de la MAT observé chez les adultes dans l'étude 311 soit plus grand. Toutefois, ils se disent rassurés par les dosages du C5 libre en cours de traitement, lesquels reflètent l'inhibition du complément et qui sont sous les valeurs seuils, pour la plupart. Ils mentionnent également que l'effet sur la fonction rénale, les LDH et les plaquettes se maintient dans le temps, ce qu'ils jugent appréciable. La réponse complète de la MAT chez les enfants est supérieure à celle obtenue chez les adultes et celle-ci est atteinte plus rapidement, ce qui est cohérent avec leur expérience de l'éculizumab. Ils considèrent que ces résultats sont cliniquement significatifs et appuient l'effet du ravulizumab observé chez les adultes. Somme toute, ils jugent l'ensemble des résultats satisfaisants. Toutefois, ils concèdent qu'aucune donnée issue d'une comparaison directe ou d'une comparaison indirecte suffisamment robuste ne permet de s'assurer que le ravulizumab est minimalement non inférieur à l'éculizumab. Par conséquent, l'hypothèse d'une efficacité et d'une innocuité comparables repose sur la similarité des structures moléculaires des 2 médicaments. Malgré cela, ils n'auraient pas de réticence à remplacer l'éculizumab par le ravulizumab chez des patients nécessitant un traitement prolongé, ni à prescrire le ravulizumab aux nouveaux patients atteints de SHUa devant commencer un inhibiteur de la voie terminale du complément C5. Ainsi, la population actuellement traitée à l'éculizumab migrerait progressivement vers le ravulizumab et la population totale traitée par un inhibiteur du complément pour le SHUa ne devrait pas être modifiée en comparaison de la situation actuelle. L'administration par perfusion I.V. moins fréquente du ravulizumab représente un avantage pour la qualité de vie. Finalement, ils se disent convaincus du bénéfice clinique que procurent les inhibiteurs de la voie terminale du complément C5, tant l'éculizumab que le ravulizumab, en préservant le rein et la vie.

Autres considérations

Bien qu'il persiste un besoin de santé, les cliniciens consultés jugent qu'il y a encore trop peu d'expérience sur l'utilisation des inhibiteurs de la voie terminale du complément dans le cas des MAT secondaires, d'ailleurs exclues des données considérées pour l'évaluation, pour en évaluer formellement les bénéfices et les risques.

Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique

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

- Le SHUa est une forme rare de MAT, soit un groupe de maladies hétérogènes caractérisées par une anémie hémolytique, une thrombopénie et des dommages aux organes pouvant mener au décès. Son incidence annuelle et sa prévalence sont respectivement de 0,23 à 1,9 et 4,9 cas/million.

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

- Le traitement actuel utilisé dans la pratique courante est l'éculizumab, inhibiteur de la voie terminale du complément C5. Ce médicament n'a jamais été évalué par l'INESSS pour cette indication et il n'est pas inscrit sur les listes des médicaments. Il est remboursé par la mesure du patient d'exception de la RAMQ.
- L'évaluation de l'efficacité, de l'innocuité et de la qualité de vie du ravulizumab chez les enfants et les adultes repose sur 2 études de faible qualité méthodologique. Les données évaluées sont non comparatives, à devis ouvert, sans analyse statistique formelle et incluent un faible nombre de patients.
- Après 26 semaines, les résultats montrent que le ravulizumab procure une réponse complète de la MAT de 53,6 % chez les adultes et de 77,8 % chez les enfants naïfs d'inhibiteurs de la voie terminale du complément C5. Les enfants stabilisés avec l'éculizumab et qui ont transféré au ravulizumab maintiennent leur réponse. Les données actualisées à 2 ans confirment le maintien de ce bénéfice. Les cliniciens consultés sont d'avis que dans leur ensemble, les résultats obtenus sont cliniquement significatifs.
- Vu l'absence de données comparatives fiables, il n'est pas possible de s'assurer que l'efficacité du ravulizumab est minimalement équivalente à celle de l'éculizumab. Considérant la similarité moléculaire, les cliniciens jugent toutefois que cela est plausible.
- Les effets indésirables les plus fréquents sont les céphalées, la diarrhée, les vomissements, la fièvre et la nasopharyngite. Les analyses à plus long terme indiquent que peu de nouveaux effets indésirables apparaissent après 6 mois. Peu d'adultes et d'enfants ont dû cesser le traitement en raison d'effets indésirables graves (5 %). Les effets indésirables graves ont été rapportés chez 51,7 % des adultes et 66,7 % des enfants de la cohorte 1. Sans comparateur et considérant la présentation clinique de la maladie en contexte de détérioration aigüe de la condition générale, il est difficile de déterminer le lien de causalité de ces effets indésirables avec le ravulizumab. À l'instar des données d'efficacité, aucune comparaison avec l'éculizumab n'est possible.
- Un risque d'infection à méningocoque est présent concernant les inhibiteurs de la voie terminale du complément C5, ce qui justifie la vaccination préalable au début du traitement. Il n'y a pas de cas rapporté relativement à cette infection dans les études analysées. Toutefois, la prudence demeure de mise.
- En raison des nombreuses limites associées à l'analyse de la qualité de vie, aucune conclusion fiable quant à l'effet du ravulizumab sur ce paramètre ne peut être tirée.
- Les cliniciens consultés sont d'avis que le ravulizumab est une option pouvant combler, au même titre que l'éculizumab, le besoin de santé portant sur la réduction du risque de complications liées au SHUa. Son administration moins fréquente que l'éculizumab pourrait représenter un avantage.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique du ravulizumab est reconnue pour le traitement du syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa).

Motifs de la position unanime

- Bien que les études 311 et 312 soient de faible qualité méthodologique et qu'elles incluent peu de patients, les membres reconnaissent que le ravulizumab procure des bénéfices cliniques chez un nombre important de patients, dont la réponse complète de la

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

microangiopathie thrombotique, et qu'il est plausible qu'il réduise les besoins en dialyse en comparaison de l'absence de traitement ciblé.

- Considérant l'expérience rapportée par les cliniciens, les membres reconnaissent que l'éculizumab est un comparateur pertinent pour l'évaluation. Or, bien qu'il soit similaire au ravulizumab du point de vue moléculaire, les membres considèrent qu'il persiste une incertitude quant à l'efficacité différentielle des 2 médicaments, en l'absence de données comparatives.
- Les membres adhèrent à l'opinion des cliniciens qui considèrent que le ravulizumab est globalement bien toléré et que son profil d'innocuité est similaire à celui de l'éculizumab.
- Les membres sont sensibles au contexte des maladies rares. Dans le cas présent, ils considèrent que le ravulizumab présente un rapport entre les bénéfices et les risques favorable malgré l'incertitude des données examinées. Le ravulizumab pourrait contribuer à combler le grand besoin de santé considérant que l'éculizumab n'est pas inscrit sur les listes pour cette indication.

JUSTESSE DU PRIX

Le coût d'acquisition d'Ultomiris^{MC} se trouve dans le tableau suivant.

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

Coût d'acquisition d'Ultomiris^{MC}

Médicament	Posologie considérée ^a	Prix unitaires ^b	Coût d'acquisition du traitement par année ^c
Ravulizumab Sol. Perf. I.V. Ultomiris ^{MC}	<u>≥ 5 à < 10 kg :</u> 600 mg au jour 1, 300 mg au jour 15, puis toutes les 4 semaines	7 282,15 \$/flacon de 10 mg/ml (30 ml)	<u>Enfants^d :</u> 391 416 \$ pour la 1 ^{re} année ^e 331 338 \$ pour les années suivantes
	<u>≥ 10 à < 20 kg :</u> 600 mg au jour 1, 600 mg au jour 15, puis toutes les 4 semaines		
	<u>≥ 20 à < 30 kg :</u> 900 mg au jour 1, 2 100 mg au jour 15, puis toutes les 8 semaines	7 282,15 \$/flacon de 100 mg/ml (3 ml)	<u>Adultes^d :</u> 646 291 \$ pour la 1 ^{re} année ^e 520 674 \$ pour les années suivantes
	<u>≥ 30 à < 40 kg :</u> 1 200 mg au jour 1, 2 700 mg au jour 15, puis toutes les 8 semaines		
	<u>≥ 40 à < 60 kg :</u> 2 400 mg au jour 1, 3 000 mg au jour 15, puis toutes les 8 semaines	26 701,20 \$/flacon de 100 mg/ml (11 ml)	
	<u>≥ 60 à < 100 kg :</u> 2 700 mg au jour 1 et 3 300 mg au jour 15, puis toutes les 8 semaines		
	<u>≥ 100 kg :</u> 3 000 mg au jour 1 et 3 600 mg au jour 15, puis toutes les 8 semaines		

Sol. Perf. I.V. : Solution pour perfusion intraveineuse.

a Les posologies considérées sont celles recommandées dans les monographies de produit.

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

c Ces calculs tiennent compte d'une utilisation en continu et d'une adhésion parfaite au traitement. Ces coûts sont calculés pour une personne de 76 kg de poids corporel pour les adultes et de 27 kg pour les enfants. Ils incluent les pertes de médicament. Ils excluent toutefois le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

d Il est à noter que bien que des coûts moyens soient présentés dans le tableau, en pratique réelle, le coût varie selon le poids spécifique de chaque patient. La 1^{re} année, le coût moyen pour les enfants et les adultes, respectivement, peut varier de 112 873 à 504 289 \$ et de 586 213 à 706 369 \$. À partir de la 2^e année, les coûts peuvent varier de 94 668 à 426 006 \$ et de 473 340 à 568 008 \$ pour les enfants et les adultes, respectivement.

e Il faut ajouter aux coûts d'acquisition de la 1^{re} année celui de la vaccination contre le méningocoque et de l'antibioprophylaxie, le cas échéant.

Comme mentionné, l'éculizumab est considéré comme le standard de soins actuellement au Québec et bien qu'il n'ait jamais été évalué par l'INESSS pour cette indication, il est remboursé par la mesure du patient d'exception de la RAMQ. Les coûts de traitement annuel de la 1^{re} année ainsi que des années suivantes pour les adultes (76 kg) sont respectivement de 736 152 \$ et 694 231 \$. Pour les patients pédiatriques (27 kg), les coûts annuels de la 1^{re} année ainsi que des années suivantes sont plutôt de 368 076 \$ et 347 116 \$.

RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le fabricant a soumis une analyse coût-utilité qui a entre autres pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental du ravulizumab comparativement à l'éculizumab pour le traitement de patients adultes et

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

pédiatriques âgés de 1 mois et plus et atteints du SHUa, afin d'inhiber la MAT induite par le complément. Toutefois, puisque les principaux intrants cliniques reposent sur la comparaison indirecte non retenue précitée, l'analyse pharmacoéconomique du fabricant ne peut être conservée. De plus, rappelons qu'en l'absence de données comparatives entre l'éculizumab et les meilleurs soins de soutien, l'efficacité de celui-ci n'a pas été évaluée pour cette indication. Ainsi, en l'absence de données robustes comparant l'efficacité et l'innocuité relatives du ravulizumab à celles de l'éculizumab et aux meilleurs soins de soutien, l'efficacité du ravulizumab ne peut être évaluée pour cette indication. Toutefois, l'INESSS a souhaité présenter les coûts d'acquisition du ravulizumab et de l'éculizumab dans ce contexte, à titre informatif.

Les coûts d'acquisition ont été calculés pour une personne présentant un poids moyen de 76 kg pour les adultes et de 27 kg pour les enfants. Ils incluent les coûts des services professionnels du pharmacien ainsi que la marge bénéficiaire du grossiste. Ainsi, les coûts de la 1^{re} année (contenant une phase d'induction) et des années suivantes sont présentés pour chaque traitement. Rappelons que les durées de traitement peuvent varier d'un patient à l'autre dans cette maladie et que dans certaines situations, il s'agit d'un traitement à vie.

Il en ressort que les coûts de traitement du ravulizumab, dans la 1^{re} année et les suivantes, sont respectivement d'environ 646 662 et 521 060 \$ pour les adultes ainsi que de 391 787 et 331 724 \$ pour les enfants. Ceux de l'éculizumab sont respectivement estimés à 736 865 et 694 944 \$ pour les adultes et à 368 789 et 347 828 \$ pour les enfants. Les coûts d'administration ne sont pas directement considérés dans cette analyse, puisqu'ils sont pris en charge par le programme de soutien au patient du fabricant lorsque le médicament est administré en ambulatoire. Toutefois, notons que, selon les années, les patients recevront 7 à 8 perfusions de ravulizumab comparativement à 26 à 28 perfusions dans le cas de l'éculizumab. Cette réduction du nombre d'administrations devrait être facilitante pour les patients et pourrait réduire les pertes de productivité.

Rappelons que les coûts présentés et les nombres d'administrations dépendent du poids des patients et peuvent ainsi varier, en particulier pour des enfants en croissance. De plus, des coûts additionnels seraient à prévoir pour les administrations advenant qu'ils ne soient plus pris en charge par le fabricant.

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

L'AQPP soulève des enjeux en lien avec le programme de soutien aux patients proposé par le fabricant pour la distribution et l'administration du ravulizumab. Il s'agit du même programme que pour l'éculizumab, les 2 médicaments étant commercialisés par le même fabricant. Du point de vue des représentants de cette association, ce programme pourrait entraîner un certain dirigisme par la mise en place d'un circuit fermé avec une distribution exclusive par certaines pharmacies. Ils considèrent par ailleurs que le fabricant devrait évaluer la pertinence de mettre à la disposition de tous les pharmaciens communautaires un programme de formation étant donné le programme de distribution contrôlée et que cette organisation peut collaborer avec le fabricant afin de rejoindre toutes les officines du Québec. Ils considèrent qu'une telle formation assurerait une gestion optimale des effets secondaires et la minimisation des risques liés à ces traitements afin d'améliorer la prise en charge. Des outils destinés à optimiser et à faciliter le suivi par les pharmaciens pourraient aussi être envisagés. La mise en place d'une

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

collecte de données à laquelle les pharmaciens communautaires pourraient contribuer pourrait être envisagée si les instances estiment que cela contribuerait à bonifier les connaissances du traitement.

Tests compagnons

Dans le cadre des présents travaux d'évaluation, l'INESSS a procédé de manière simultanée à l'évaluation des tests compagnons associés au médicament. Les recommandations relatives aux tests compagnons du ravulizumab et issues de cette évaluation sont présentées dans un avis complémentaire ([INESSS 2024](#)).

Plusieurs analyses de laboratoires sont associées au ravulizumab pour l'indication demandée, notamment pour identifier quels patients y sont admissibles, et dans le suivi de traitement. Deux maladies distinctes aux étiologies différentes sont caractérisées par des MAT, soit le PTT ou le SHU. Le PTT se distingue par une déficience en ADAMTS-13 (de l'anglais *A Disintegrin And Metalloproteinase with Thrombospondin Motifs, member 13*). Les SHU, quant à eux, peuvent être causées par une infection bactérienne, fongique ou virale, notamment par des souches d'*Escherichia coli* (*E. coli*) produisant de la shigatoxine (STEC-SHU) (Trachtman 2013). Une fois les diagnostics d'un PTT et d'un STEC-SHU exclus, plusieurs étiologies d'une MAT existent. Le SHUa est reconnu en l'absence d'élément déclencheur évident et son diagnostic est effectué par exclusion.

Une MAT est une situation d'urgence en raison d'un risque de détérioration rapide et il est important d'instaurer un traitement promptement (Berger 2019). En présence de manifestations cliniques d'une MAT, les cliniciens vont d'abord exclure le diagnostic d'un PTT à l'aide du dosage de l'ADAMTS-13. Cette analyse figure au [Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale](#) du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) (ci-après nommé *Répertoire*). Le temps de réponse entre 24 et 48 heures est adéquat, selon les cliniciens consultés. Une fois l'hypothèse d'un PTT écartée, l'étiologie de la MAT est recherchée. Afin de vérifier la possibilité que ce soit un SHU causé par une infection, un test d'amplification génétique des acides nucléiques (TAAN) est réalisé pour détecter la présence de souches d'*E. coli* produisant des shigatoxines (STEC). Cette analyse figurant au *Répertoire* nécessite une période d'incubation et le temps de réponse est d'approximativement 48 heures. Dans la majorité des cas, les cliniciens attendent que l'hypothèse d'un STEC-SHU soit réfutée avant d'instaurer un traitement inhibiteur de la voie terminale du complément. Parfois, la 1^{re} dose du traitement est tout de même administrée avant l'obtention de ce résultat lorsque la condition du patient est critique, par exemple, en présence d'atteintes neurologiques manifestes comme des convulsions.

Dans approximativement 50 % des cas, le SHUa est causé par la présence de variants pathogènes d'un gène codant la protéine du système du complément. Des autoanticorps ciblant le facteur H (anti-facteur H), protéine régulatrice qui prévient l'activation incontrôlée du complément, sont également retrouvés chez environ 20 % des patients atteints d'un SHUa. Ces autoanticorps et des mutations délétères du système du complément sont régulièrement présents simultanément chez les mêmes patients (Raina 2022). Des analyses de séquençages pour la détection de ces mutations délétères ainsi que des dosages anti-facteur H sont réalisées afin de confirmer le diagnostic, mais également pour établir le risque de rechute advenant la cessation de traitement (Fakhouri 2017). Les cliniciens n'attendent toutefois pas ces résultats avant d'instaurer un traitement inhibiteur de la voie terminale du complément et les délais sont donc jugés adéquats. Les analyses génétiques sont réalisées à l'extérieur du Québec, alors qu'un test pour la détection anti-facteur H figure au *Répertoire*.

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

Le ravulizumab cible la protéine C5, ce qui inhibe la formation du complexe d'attaque membranaire C5b-9 (ou le sC5b-9 dans sa forme soluble). En l'absence de ce traitement, l'activation du complément mène à la formation du complexe d'attaque membranaire, ce qui conduit à la lyse des cellules pathogènes. Dans les études cliniques retenues pour l'évaluation, le dosage du C5 libre était effectué dans le suivi de traitement. Les cliniciens soulignent que cette mesure n'est pas utilisée en pratique clinique au Québec. Ils surveillent plutôt des paramètres d'hémolyse, dont le LDH, les plaquettes et la fonction rénale. Le dosage du sC5b-9, qui peut également être mesuré, donne une mesure quantitative de l'activité du complément. Le dosage du sC5b-9 est réalisé hors *Répertoire* par le CHU Sainte-Justine. L'INESSS a toutefois publié un récent avis recommandant au ministre d'introduire cette analyse au *Répertoire* ([INESSS 2024](#)).

Selon les cliniciens consultés, une hausse de la volumétrie des tests associés au traitement d'un SHUa n'est pas à prévoir advenant l'ajout d'une indication au ravulizumab, étant donné que ceux-ci sont déjà réalisés pour orienter la prise en charge de ces patients par l'éculizumab, traitement inhibiteur de la voie terminale du complément ciblant également la protéine C5.

Analyse d'impact budgétaire

Un examen sommaire de l'analyse d'impact budgétaire fournie par le fabricant a été effectué. Au cours de celui-ci, des analyses de sensibilité ont été réalisées sur les valeurs et paramètres ayant une incidence sur la population admissible au traitement, le marché et les parts de marché, ainsi que le coût des traitements et les facteurs influençant ce coût. Après cet examen, l'INESSS juge opportun de le poursuivre de manière plus approfondie, en raison notamment des modalités de remboursement particulières du principal comparateur et des coûts de traitement élevés. En effet, l'INESSS souhaite évaluer l'impact de l'ajout d'une indication reconnue pour le paiement au ravulizumab sur les coûts présentement pris en charge dans le cadre de la mesure du patient d'exception pour le remboursement de l'éculizumab.

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

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

Principales hypothèses des analyses d'impact budgétaire

Paramètre	Valeurs (valeurs autres)	
	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre annuel cumulatif de personnes admissibles au traitement (sur 3 ans)	■, ■ et ■	24, 27, et 29 ^a
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché du ravulizumab (sur 3 ans)	■, ■ et ■ %	s. o.
Chez les nouveaux patients	s. o.	100, 100 et 100 % ^b
Chez les patients traités actuellement par l'éculizumab	s. o.	20, 20 et 20 % ^{b, c} (± 5 %)
Principale provenance de ces parts de marché	Éculizumab	Éculizumab
Intégration des patients dans l'analyse	■	Progressive
COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT		
Coût moyen par personne traitée (sur 3 ans)		
<u>Ravulizumab</u>		
Patients adultes	■ \$ ^d	989 922 \$ ^e
Patients pédiatriques	■ \$ ^d	616 057 \$ ^e
<u>Éculizumab</u>		
Patients adultes	■ \$ ^d	1 230 903 \$
Patients pédiatriques	■ \$ ^d	616 065 \$

s. O. : Sans objet.

A Les nombres présentés incluent les patients adultes et enfants.

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

C Il est considéré dans les analyses que les patients qui passeront de l'éculizumab au ravulizumab recevront les doses initiales de la phase d'induction en milieu hospitalier, comme pour les patients commençant le ravulizumab dès la manifestation initiale de la maladie.

D Les coûts représentent le coût de traitement sur un horizon de 3 ans pour des patients commençant le médicament. Ils incluent également celui de la vaccination contre le méningocoque.

E Les coûts moyens sont présentés pour les adultes et les enfants dans le tableau, mais dans les faits, une moyenne pondérée de ces coûts est utilisée. À noter qu'il a aussi été considéré dans les calculs que lors du diagnostic du patient et au moment de l'hospitalisation initiale à la phase aiguë, les 1^{res} doses de la phase d'induction ainsi que les coûts de la vaccination sont assumés par les établissements de santé. Les coûts de la vaccination contre le méningocoque sont estimés à 396 \$.

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

- Prévalence du SHUa : Elle a été estimée principalement à partir des statistiques de facturation de la RAMQ informant sur le nombre de patients recevant l'éculizumab dans le cadre de la mesure du patient d'exception, du mois d'octobre 2022 au mois d'octobre 2023, et d'une publication résultant d'une revue de littérature systématique rapportant la prévalence du SHUa ([Yan 2020](#)). La prévalence estimée a également été validée par les cliniciens consultés. Selon les estimations de l'INESSS, il y aurait présentement environ 44 patients atteints du SHUa au Québec.
- Incidence du SHUa : Selon les cliniciens consultés, il y aurait environ 5 à 10 nouveaux cas de SHUa au Québec par année; la valeur 7 a donc été retenue concernant les nouveaux cas par année, dans le scénario de base. D'autres valeurs ont été explorées en analyses de sensibilité.
- Proportion de patients couverts par le régime public d'assurance médicaments : Le fabricant a estimé que ■ % de la population admissible au traitement serait couverte par la RAMQ. L'INESSS a toutefois retenu des proportions respectives de 39 et 28 % pour les adultes et les enfants à partir des données tirées de l'outil de recherche de l'information statistique ([ORIS](#)) de la RAMQ.

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

- Parts de marché du ravulizumab : Dans les analyses de l'INESSS, 100 % des nouveaux patients sont traités par le ravulizumab, puisqu'il s'agirait du seul traitement inscrit pour cette indication. De plus, selon les cliniciens consultés, 20 % des patients recevant actuellement l'éculizumab passeraient au ravulizumab advenant son inscription, entre autres pour l'avantage des administrations réduites. Une incertitude réside cependant sur la proportion de patients qui effectueraient la transition et d'autres valeurs ont donc été explorées en analyses de sensibilité.
- Coût moyen par personne traitée et retraitement : Dans les analyses de l'INESSS, les patients abandonnent progressivement leur traitement, selon les durées moyennes de traitement observées dans les données d'utilisation de l'éculizumab de la RAMQ. En accord avec les cliniciens consultés, dans l'analyse de l'INESSS, 40 % des patients dont la maladie a progressé reprennent leur traitement immédiatement après. Cette reprise de traitement s'effectue sur la durée complète de l'analyse, reflétant la réalité de certains patients qui vivront une rechute et seront retraités, par le même médicament, à long terme.

Impacts budgétaires de l'ajout d'une indication reconnue pour le paiement d'Ultomiris^{MC} sur les listes de médicaments pour le traitement de patients atteints du SHUa afin d'inhiber la MAT induite par le complément.

Perspective des budgets de la RAMQ et des établissements de santé		An 1	An 2	An 3	Total
FABRICANT	Nombre de personnes	■	■	■	■
	Impact brut ^{a,b}	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
	Impact net	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
INESSS	Nombre de personnes	7	2	2	11 ^c
	Impact brut ^{a,b}	3 489 324 \$	3 525 199 \$	1 780 223 \$	8 794 745 \$
	RAMQ	2 151 592 \$	3 281 975 \$	1 536 999 \$	6 970 565 \$
	Établissements de santé	1 337 732 \$	243 224 \$	243 224 \$	1 824 180 \$
	Impact net ^d	3 490 632 \$	3 526 770 \$	1 781 037 \$	8 798 440 \$
	RAMQ	2 152 900 \$	3 283 546 \$	1 537 813 \$	6 974 260 \$
	Établissements de santé	1 337 732 \$	243 224 \$	243 224 \$	1 824 180 \$
	Analyses de sensibilité déterministes		Scénario inférieur ^e		6 873 496 \$
			Scénario supérieur ^f		11 723 548 \$

MAT : Microangiopathie thrombotique; SHUa : Syndrome hémolytique et urémique atypique.

- A À des fins de simplification, ces coûts sont présumés entièrement assumés par la RAMQ, alors que dans les faits, certaines catégories de bénéficiaires en assument une partie par le biais d'une franchise et d'une coassurance. Également, les établissements de santé en assument une partie à l'amorce du traitement, comme spécifié dans le tableau.
- B Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- C Nombre total de personnes (pédiatriques et adultes) qui auront amorcé le traitement sur 3 ans.
- D Les estimations sur le budget de la RAMQ incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste, le cas échéant.
- E Les estimations sont réalisées, sur l'impact net, en considérant une réduction de la proportion des patients traités par l'éculizumab qui recevraient le ravulizumab (15 %) et une incidence de 5 patients par année (9, 3 et 3 patients).
- F Les estimations sont réalisées, sur l'impact net, en considérant une augmentation de la proportion des patients traités par l'éculizumab qui recevraient le ravulizumab (25 %) et une incidence de 10 patients par année (5, 2 et 2 patients).

Comme mentionné, l'éculizumab est utilisé dans le cadre de la mesure du patient d'exception de la RAMQ. Ainsi, en émettant les hypothèses selon lesquelles les nouvelles demandes se perpétueraient dans le

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

temps et que les patients qui recevraient normalement l'éculizumab se verraient plutôt offrir le ravulizumab, l'incidence nette sur 3 ans serait plutôt une économie d'environ 1,7 M\$ sur le budget de la RAMQ. Il est à noter cependant que des dépenses additionnelles d'environ 1,4 M\$ seraient à prévoir pour les établissements de santé, si on émet l'hypothèse selon laquelle les 1^{res} doses du ravulizumab seraient données aux patients en milieu hospitalier, pour ceux effectuant la transition à partir de l'éculizumab.

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

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

Valeur thérapeutique

- L'incidence annuelle et la prévalence du SHUa, maladie rare, sont respectivement de 0,23 à 1,9 et 4,9 cas/million. Le traitement utilisé dans la pratique courante actuelle est l'éculizumab, bien qu'il ne soit pas inscrit sur les listes des médicaments et qu'il n'ait pas été évalué par l'INESSS.
- Les données ont été évaluées chez un faible nombre d'adultes et d'enfants. Elles sont non comparatives, à devis ouvert et sans analyse statistique formelle. Après 26 semaines, les résultats montrent que le ravulizumab procure une réponse complète de la MAT cliniquement significative chez les adultes et les enfants naïfs d'inhibiteurs de la voie alterne du complément C5. Les enfants stabilisés avec l'éculizumab et qui ont transféré au ravulizumab maintiennent leur réponse. Toutefois, les données examinées ne permettent pas de s'assurer que le ravulizumab est minimalement équivalent à l'éculizumab.
- À l'instar des données d'efficacité, aucune comparaison des données d'innocuité avec l'éculizumab n'est possible.
- Les cliniciens consultés sont d'avis que le ravulizumab est une option pouvant combler, au même titre que l'éculizumab, le besoin de santé portant sur la réduction du risque de complications liées au SHUa. Son administration moins fréquente pourrait représenter un avantage.

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

- Les prix de vente garantis de 1 flacon de 3 ml (100 mg/ml), de 30 ml (10 mg/ml) ainsi que de 11 ml (100 mg/ml) de ravulizumab sont de 7 282,15, 7 282,15 et 26 701,20 \$, respectivement. Son coût d'acquisition pour le traitement d'un adulte de 76 kg est inférieur à celui de l'éculizumab dans la 1^{re} année et les suivantes. Pour un enfant de 27 kg, le coût de traitement au ravulizumab est supérieur dans la 1^{re} année et inférieur dans les suivantes.
- Le fabricant a soumis une analyse coût-utilité afin d'estimer le ratio coût-utilité incrémental du ravulizumab comparativement à l'éculizumab. Toutefois, puisque les principaux intrants cliniques reposent sur la comparaison indirecte non retenue, l'analyse pharmacoéconomique du fabricant ne peut être conservée. En l'absence de données cliniques comparatives robustes, l'efficacité du ravulizumab est impossible à mesurer. À titre de rappel, l'efficacité de l'éculizumab est également inconnue, puisque le traitement n'a jamais été évalué par l'INESSS pour l'indication étudiée. À défaut de données cliniques comparatives fiables, les coûts de traitement du ravulizumab et de l'éculizumab ont été présentés.
- Il est attendu que le nombre d'administrations réduit pour les patients recevant le ravulizumab diminue les pertes de productivité comparativement à l'éculizumab. Les patients reçoivent environ

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

28 et 26 perfusions d'éculizumab dans la 1^{re} année et les suivantes, ainsi que 8 et 7 perfusions de ravulizumab, respectivement.

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

- Plusieurs analyses de laboratoires sont associées au ravulizumab pour le traitement d'un SHUa, notamment celles servant à identifier quels patients y sont admissibles et celles qui sont effectuées dans le suivi de traitement. Les résultats de ces analyses sont obtenus dans des délais adéquats pour la prise de décision thérapeutique. Le dosage du sC5b-9 est réalisé hors *Répertoire* au CHU Sainte-Justine. L'INESSS a toutefois publié un récent avis recommandant au ministre d'introduire cette analyse au *Répertoire* ([INESSS 2024](#)).
- Des coûts d'environ 8,8 M\$ pourraient s'ajouter au budget du système de santé au cours des 3 premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue de paiement au ravulizumab. Ces estimations reposent sur l'hypothèse selon laquelle 11 patients seraient traités au cours de ces années.
- En tenant compte des coûts de l'éculizumab utilisé dans le cadre de la mesure du patient d'exception dans l'analyse d'impact budgétaire, des économies de l'ordre de 1,7 M\$ seraient attendues sur le budget de la RAMQ et des dépenses additionnelles de 1,4 M\$ sur le budget des établissements de santé sur 3 ans.

Délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi

Les membres du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès sont unanimement d'avis d'ajouter une indication reconnue à Ultomiris^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement du syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa).

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

Motifs de la position unanime

- Bien que les données proviennent d'études de faible qualité méthodologique, les membres reconnaissent que le ravulizumab procure des bénéfices cliniques chez un nombre important de patients.
- Bien qu'il soit similaire du point de vue moléculaire, il persiste une incertitude quant à l'efficacité et l'innocuité différentielles par rapport à celles de l'éculizumab, traitement utilisé dans la pratique courante actuelle, étant donné l'absence de données comparatives directes ou indirectes suffisamment robustes.
- Les membres sont sensibles au contexte des maladies rares. Dans le cas présent, ils considèrent que le ravulizumab présente un rapport entre les bénéfices et les risques favorable malgré l'incertitude des données examinées. Les membres reconnaissent que le ravulizumab pourrait répondre au besoin de santé pour le traitement du SHUa considérant qu'aucune thérapie ciblée n'est inscrite sur les listes des médicaments.
- Les membres considèrent qu'il est important que les tests de laboratoires associés au traitement par le ravulizumab demeurent accessibles, et ce, dans les délais requis pour une prise en charge optimale. Ainsi, ils estiment que la condition d'accès aux tests compagnons, notamment le dosage de l'ADAMTS-13, la mesure du sC5b-9 et les tests de détection de STEC, est justifiée.

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

- L'efficacité du ravulizumab comparativement à son comparateur et aux meilleurs soins de soutien est impossible à mesurer et les membres estiment que le coût du traitement annuel au ravulizumab est très élevé pour les adultes et les enfants. Ils estiment donc qu'une atténuation du fardeau économique comme condition d'inscription est justifiée.
- Des coûts pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ couvrant les médicaments inscrits et à celui des établissements de santé au cours des 3 premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue de paiement au ravulizumab. Toutefois, en considérant les dépenses actuelles liées à l'obtention de l'éculizumab par la mesure du patient d'exception, des économies seraient attendues pour la RAMQ. Il est à noter également qu'un accroissement de la population à traiter par inhibiteur de la voie terminale du complément pour le SHUa n'est pas attendu.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement d'Ultomiris^{MC} pour le traitement du SHUa constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation était encadrée par une indication de paiement, si les tests compagnons étaient accessibles et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

Des médicaments biosimilaires de l'éculizumab sont en cours d'évaluation à Santé Canada. Il est, toutefois, difficile d'estimer leurs dates d'arrivée sur le marché canadien, le moment de leur évaluation par l'INESSS, le cas échéant, ainsi que leur prix de vente garanti. Il reste que l'arrivée d'un ou plusieurs médicaments biosimilaires est probable au cours des prochaines années et tendrait à faire baisser le coût de traitement des patients atteints du SHUa.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Agence des médicaments et des technologies de la santé au Canada (AMCTS).** Cadth reimbursement recommendation Ravulizumab (Ultomiris^{MC}). 2023 Volume 3(3); disponible à : <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/SR0740%20Ultomiris%20-%20CADTH%20Final%20Recommandation%20Final.pdf>.
- **Alexion Pharma.** Monographie de produit Soliris^{MC}. Zurich, 25 mars 2021.
- **Alexion Pharma.** Monographie de produit Ultomiris^{MC}. Mississauga, 30 octobre 2023.
- **Ariceta G, Dixon BP, Kim SH, et coll.** The long-acting C5 inhibitor, ravulizumab, is effective and safe in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome naïve to complement inhibitor treatment. *Kidney Int* 2021;100(1):225-37.
- **Barbour T, Scully M, Ariceta G, et coll.** Long-term efficacy and safety of the long-acting complement C5 inhibitor ravulizumab for the treatment of atypical hemolytic uremic syndrome in adults. *Kidney Int Rep* 2021;6(6):1603-13.
- **Berger BE.** Atypical hemolytic uremic syndrome: a syndrome in need of clarity. *Clin Kidney J* 2019;12(3):338-47.
- **Avila Bernabeu AI, Caverio Escribano T, Cao Vilarino M.** Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: New Challenges in the Complement Blockage Era. *Nephron*. 2020;144(11):537-49.
- **Campistol JM, Arias M, Ariceta G, et coll.** An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrologia*. 2015;35(5):421-47.
- **Dixon BP, Madris-Aris AD, Adams B, et coll.** Two-Year efficacy and safety of ravulizumab in adults and children with atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS): Analysis of two phase 3 studies. *Blood* 2021;138(suppl 1):769-71.

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

- **Fakhouri F, Fila M, Provôt F, et coll.** Pathogenic variants in complement genes and risk of atypical hemolytic uremic syndrome relapse after eculizumab discontinuation. *Clinical journal of the American Society of Nephrology*: CJASN 2017;12(1):50.
- **Fakhouri F, Hourmant M, Campistol JM, et coll.** Terminal complement inhibitor eculizumab in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome: A single-arm, open-label trial. *Am J Kidney Dis.* 2016 Jul;68(1):84-93.
- **Fremaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A, et coll.** Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8(4):554-62.
- **Greenbaum LA, Fila M, Ardissino G, et coll.** Eculizumab is a safe and effective treatment in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int.* 2016 Mar;89(3):701-11.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS),** Dosage du sC5b-9 plasmatique, 2024. disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/publications/repertoire-des-publications/publication/dosage-du-sc5b-9-plasmatique.html>
- **Lai JS, Cella D, Kupst MJ, et coll.** Measuring fatigue for children with cancer: development and validation of the pediatric Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (pedsFACIT-F). *J Pediatr Hematol Oncol* 2007;29(7):471-9.
- **Legendre CM, Licht C, Muus P, et coll.** Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med.* 2013 Jun 6;368(23):2169-81.
- **Licht C, Greenbaum LA, Muus P, et coll.** Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. *Kidney Int.* 2015;87(5):1061-73.
- **Loirat C, Frémeaux-Bacchi V.** Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2011 Sep 8;6:60.
- **McFarlane PA, Bitzan M, Broome C, et coll.** Making the correct diagnosis in thrombotic microangiopathy: A narrative review. *Can J Kidney Health Dis* 2021;8:20543581211008707.
- **Menne J, Delmas Y, Fakhouri F, et coll.** Outcomes in patients with atypical hemolytic uremic syndrome treated with eculizumab in a long-term observational study. *BMC Nephrol.* 2019 Apr 10;20(1):125.
- **Nordin Å, Taft C, Lundgren-Nilsson Å, et coll.** Minimal important differences for fatigue patient reported outcome measures-a systematic review. *BMC Med Res Methodol.* 2016;16:62. doi: 10.1186/s12874-016-0167-6.
- **Noris M, Caprioli J, Bresin E, et coll.** Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(10):1844-59.
- **Pugh D, O'Sullivan ED, Duthie FA, et coll.** Interventions for atypical haemolytic uraemic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;3(3):CD012862.
- **Raina R, Mangat G, Hong G, et coll.** Anti-factor H antibody and its role in atypical hemolytic uremic syndrome. *Frontiers in Immunology* 2022;13:931210.
- **Rondeau E, Scully M, Ariceta G, et coll.** The long-acting C5 inhibitor, Ravulizumab, is effective and safe in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome naïve to complement inhibitor treatment. *Kidney Int* 2020;97(6):1287-96.
- **Soudabeh H, Ebrahim K, Nakisa H, et coll.** Evaluation of complement regulatory components in patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Cent Eur J Immunol.* 2014;39(1):67-70.
- **Tanaka K, Adams B, Aris AM, et coll.** The long-acting C5 inhibitor, ravulizumab, is efficacious and safe in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome previously treated with eculizumab. *Pediatr Nephrol* 2021;36(4):889-98.
- **Tomazos I, Hatswell AJ, Cataland S, et coll.** Comparative efficacy of ravulizumab and eculizumab in the treatment of atypical hemolytic uremic syndrome: An indirect comparison using clinical trial data. *Clin Nephrol* 2022;97(5):261-72.
- **Trachtman H.** HUS and TTP in Children. *Pediatric Clinics* 2013;60(6):1513-1526.
- **Yan K, Desai K, Gullapalli L, et coll.** Epidemiology of atypical hemolytic uremic syndrome: A systematic literature review. *Clin Epidemiol* 2020;12:295-305.

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

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

XPOVIO^{MC}

Myélome multiple

Avis transmis au ministre en mars 2024

Marque de commerce : Xpovio

Dénomination commune : Sélinexor

Fabricant : Forus

Forme : Comprimé

Teneur : 20 mg

Refus d'inscription

RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Xpovio^{MC}, en association avec le bortézomib et la dexaméthasone, sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du myélome multiple récidivant ou réfractaire (MM R/R), car la valeur thérapeutique n'est pas reconnue.

Évaluation

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

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le sélinexor est un inhibiteur covalent réversible sélectif de l'export nucléaire, qui bloque spécifiquement l'exportine 1 (XPO1). L'inhibition de la protéine XPO1 par le sélinexor entraîne l'accumulation marquée des protéines suppressives de tumeurs dans le noyau, l'arrêt du cycle cellulaire, la diminution des

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

concentrations de plusieurs oncoprotéines telles que c-Myc et la cycline D1, ainsi que l'apoptose des cellules cancéreuses. Il s'administre par voie orale et est indiqué « en association avec le bortézomib et la dexaméthasone pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple et ayant reçu au moins un traitement antérieur ».

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la 2^e évaluation de Xpovio^{MC} par l'INESSS pour cette indication.

Bref historique

Février 2023 [Refus d'inscription – Valeur thérapeutique](#)

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le myélome multiple (MM) est un cancer hématologique de la moelle osseuse qui touche les plasmocytes, type de lymphocytes B matures responsables de la sécrétion d'anticorps lors de la réponse immunitaire. Bien qu'il s'agisse de la 2^e hémopathie la plus répandue (10 à 17 %) après le lymphome non hodgkinien (Das 2022, Dimopoulos 2021, Siegel 2021), le MM ne représente que le 15^e cancer le plus fréquemment diagnostiqué au Canada (1,7 % des cas incidents) et la 14^e cause de décès par cancer (1,9 % des décès) (Brenner 2022). Selon le Registre québécois du cancer, 1 066 nouveaux cas de MM ont été diagnostiqués en 2023 au Québec et 375 décès ont été enregistrés en 2020 (SRQC 2023). Dans les dernières décennies, la survie des patients s'est améliorée, passant à 5 ans, de 28 % en 1975 à 56 % en 2012; environ 33 % des patients sont maintenant en vie à 10 ans (Das, Hemminki 2021). La survie médiane, estimée entre 4 et 10 ans, varie notamment selon l'âge au diagnostic, le risque cytogénétique et le stade de la maladie d'après les critères du *Revised – International Stratification System* (R-ISS) (Bobin 2020, Moreau 2017, Palumbo 2015, Van de Donk 2021). Ce type de cancer touche davantage les hommes que les femmes et sa fréquence augmente avec l'âge. À cet égard, l'âge médian au diagnostic est d'environ 69 ans; il touche rarement les personnes de moins de 45 ans (< 4 % des cas incidents; Bobin, Howlader 2021).

Le MM est une maladie évolutive grave, généralement incurable, qui se caractérise par des périodes de maladie progressive symptomatique et de maladie contrôlée par des traitements. Les complications engendrées par la progression de la maladie comprennent l'apparition de lésions ostéolytiques entraînant des douleurs osseuses et des fractures pathologiques, l'hypercalcémie, l'insuffisance rénale, le syndrome d'hyperviscosité, les cytopénies ainsi qu'une défaillance immunitaire qui se manifeste par une vulnérabilité accrue aux infections (Das).

Tant le traitement initial du MM que celui des intentions subséquentes reposent sur l'administration de thérapies systémiques qui contiennent habituellement une combinaison d'agents chimiothérapeutiques et de thérapies ciblées ou biologiques. Les multiples options de thérapies systémiques sont issues de 3 principales classes de molécules : 1) les agents immunomodulateurs (IMiD : lénalidomide ou pomalidomide), 2) les inhibiteurs du protéasome (IP : bortézomib ou carfilzomib [Kyprolis^{MC}]), et 3) les anticorps monoclonaux anti-CD38 (AcM anti-CD38 : daratumumab [Darzalex^{MC}] ou isatuximab [Sarclisa^{MC}]) (Padala 2021, SCC, Dimopoulos, NCCN 2023). En 1^{re} intention, le traitement du MM symptomatique dépend de l'admissibilité à une chimiothérapie à haute dose, suivie d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH). Or, peu de patients recevront une autogreffe, en raison notamment de leur

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

âge ou de la présence de comorbidités. Les traitements alors offerts reposent principalement sur le daratumumab en association avec la lénalidomide et la dexaméthasone (DRd). L'usage du bortézomib combiné à la cyclophosphamide et à la dexaméthasone (CyBorD), ou de la lénalidomide combinée à la dexaméthasone (Rd), est également une option. Si l'autogreffe est envisageable, le traitement d'induction standard est le protocole CyBorD, bien que dans certains cas, l'association de lénalidomide, de bortézomib et de dexaméthasone (RVd) puisse être offerte aux patients.

À la progression de la maladie, les options thérapeutiques dépendent du traitement reçu en 1^{re} intention et de l'état de santé global du patient. Une trithérapie constitue généralement le traitement standard. Des associations à base d'AcM anti-CD38, DVd (daratumumab/bortézomib/dexaméthasone) ou IsaKd (isatuximab/carfilzomib/dexaméthasone), ainsi que le carfilzomib combiné à la dexaméthasone, avec la lénalidomide (KRd) ou sans (Kd), peuvent être envisagés chez les patients n'ayant pas déjà reçu l'un de ces médicaments. Le protocole CyBorD peut également être une option si la durée de la 1^{re} rémission a été suffisamment longue. Un traitement à base de pomalidomide, PVd (pomalidomide/bortézomib/dexaméthasone), a fait l'objet d'une recommandation favorable par l'INESSS, mais la décision d'inscription sur la *Liste des médicaments – Établissements* est en sursis ([INESSS 2019](#)). Lorsque la maladie récidive après l'usage d'un IMiD, d'un IP et d'un anticorps ciblant le CD38, les options thérapeutiques sont plus limitées. La pomalidomide, administrée en association avec la dexaméthasone (Pd), et l'association Kd, constituent les principales options de traitement. Le caractère prometteur de thérapies basées sur l'expression d'un récepteur antigénique chimérique à la surface des cellules T (CAR-T), tel l'idécabtagène vicleucel (ide-cel; Abecma^{MC}) ou le ciltacabtagène autoleucel (cilta-cel; Carvykti^{MC}) a été reconnu par l'INESSS ([INESSS 2021](#), [INESSS 2023a](#)) en 4^e intention ou plus après l'usage d'un IMiD, d'un IP et d'un AcM anti-CD38, mais elles ne sont pas inscrites sur la *Liste des médicaments – Établissements*, le ministre ayant sursis à sa décision. Certains patients peuvent aussi recevoir d'autres traitements par des programmes d'accès compassionnels, notamment des anticorps bispécifiques. Les patients ne pouvant recevoir aucun de ces traitements se voient offrir des soins de confort ou de participer à des protocoles de recherche.

Besoin de santé

Un MM nouvellement diagnostiqué est généralement sensible à une variété de médicaments. Cependant, bien que la réponse obtenue initialement soit habituellement durable, aucun des traitements offerts n'est curatif et une rechute à plus ou moins long terme est inévitable. Les patients atteints de MM reçoivent donc au cours de l'évolution de leur maladie plusieurs intentions de traitement. À chaque rechute, la maladie devient de plus en plus réfractaire et difficile à traiter par les options thérapeutiques existantes, et l'espérance de vie des patients diminue. Malgré l'émergence de plusieurs traitements efficaces dans les dernières années, l'exposition croissante aux agents comme la lénalidomide, le bortézomib ou le daratumumab en 1^{re} intention restreint fortement le choix des traitements en cas de récidive, en raison de la résistance développée par le cancer. En plus de la paucité des traitements alors possibles, l'efficacité de ceux qui sont remboursés est relativement modeste. Il existe donc un besoin de traitements plus efficaces pouvant prolonger la vie de ces patients ou, du moins, retarder l'évolution de leur maladie et améliorer leur qualité de vie, au profil de toxicité acceptable et au mode d'administration favorable. Puisque le MM touche particulièrement des personnes âgées pouvant présenter de nombreuses comorbidités, les nouveaux traitements doivent pouvoir être utilisés chez cette population.

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

Analyse des données

Évaluation antérieure

Dans la précédente évaluation ([INESSS 2023b](#)), la 2^e analyse intermédiaire (Grosicki 2020), la mise à jour des analyses au 15 février 2021 (non publiées) et les données de qualité de vie (Sanchez 2021) de l'étude BOSTON ainsi qu'une méta-analyse en réseau (MAenR) non publiée, soumise par le fabricant, avaient été appréciées.

Lors de cette évaluation, la valeur thérapeutique du sélinexor en association avec le bortézomib et la dexaméthasone (SVd) n'avait pas été reconnue pour le traitement du MM R/R. Cette recommandation était principalement basée sur l'évaluation de l'étude BOSTON, essai de phase III de bonne qualité méthodologique, à répartition aléatoire, multicentrique et à devis ouvert, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association SVd à celles de l'association bortézomib/dexaméthasone (Vd) chez 402 adultes atteints d'un MM R/R et ayant déjà reçu 1 à 3 traitements. Les principaux résultats sur lesquels s'appuyait cette recommandation sont présentés ci-dessous.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude BOSTON (Grosicki 2020)

Paramètre d'évaluation ^{a,b}	SVd (n = 195)	Vd (n = 207)	RRI ou RC (IC95 %), valeur p
Survie médiane sans progression ^c	13,93 mois	9,46 mois	RRI 0,70 (0,53 à 0,93) ^d p = 0,0075 ^e
Réponse tumorale objective ^{c,f}	76,4 %	62,3 %	RC 1,96 (1,3 à 3,1) ^g p = 0,0012 ^e
Tout événement de neuropathie périphérique de grade 2 ou plus ^g	21,0 %	34,3 %	RRI 0,50 (0,32 à 0,79) ^h p = 0,0013 ^e
Très bonne réponse partielle ou mieux ⁱ	44,6 %	32,4 %	RC 1,66 (1,1 à 2,5) ^h p = 0,0082 ^e
Survie médiane globale	Non atteinte	25 mois	RRI 0,84 (0,57 à 1,230) ^{d,j}

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; RC : Rapport de cotes; RRI : Rapport des risques instantanés; SVd : Association sélinexor/bortézomib/dexaméthasone; Vd : Association bortézomib/dexaméthasone.

a Résultats obtenus à la 2^e analyse intermédiaire sur la population en intention de traiter après un suivi médian de 13,2 mois.

b Le paramètre principal ainsi que les paramètres secondaires ont été évalués dans l'ordre hiérarchique suivant : survie sans progression, réponse tumorale objective, incidence de tout événement de neuropathie périphérique de grade 2 ou plus et très bonne réponse partielle ou mieux.

c Résultats selon le comité indépendant.

d Rapport des risques instantanés

e Le seuil de significativité prédéfini de 0,025 (unilatéral) est atteint.

f Pourcentage de patients ayant obtenu une réponse partielle ou mieux, déterminée par les critères de l'*International Myeloma Working Group* (IMWG, Kumar 2016).

g Pourcentage de patients.

h Rapport de cotes.

i Pourcentage de patients ayant obtenu une très bonne réponse partielle ou mieux, déterminée par les critères de l'IMWG (Kumar).

j L'analyse est exploratoire en l'absence d'ajustement relatif à la multiplicité des analyses.

L'INESSS était d'avis que, malgré son niveau de preuve élevé et le fait qu'elle démontrait une amélioration de la survie sans progression en faveur de l'association SVd par rapport à l'association Vd, amélioration jugée cliniquement significative par les cliniciens consultés, la validité externe de l'étude BOSTON était

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

compromise, notamment en raison du choix du comparateur, qui n'est plus utilisé depuis plusieurs années dans la pratique québécoise, et de l'exposition aux traitements antérieurs, tels le daratumumab et la lénalidomide, qui ne représente pas la situation au Québec. En conséquence, l'INESSS avait jugé qu'elle ne permettait pas d'apprécier l'ampleur réelle de l'effet par rapport aux traitements actuels. De surcroît, les résultats de la MAenR non publiée soumise par le fabricant suggéraient une efficacité défavorable de l'association SVd par rapport à l'association DVd, en 2^e intention de traitement. De plus, bien qu'aucune différence n'ait été démontrée par rapport aux autres comparateurs pertinents (Kd et PVd), les estimations ponctuelles étaient en défaveur de l'association SVd. En 3^e intention ou plus, aucune différence statistiquement significative ne s'était non plus dégagée avec les comparateurs pertinents pour les paramètres évalués. Ces analyses présentaient toutefois de nombreuses limites méthodologiques et les résultats devaient être interprétés avec prudence, mais ils avaient été jugés plausibles par les cliniciens consultés par l'INESSS. Par ailleurs, le profil de toxicité semblait défavorable, même si les patients du groupe Vd avaient reçu le bortézomib selon un schéma d'administration bihebdomadaire qui n'est plus utilisé depuis plusieurs années au Québec en raison de sa toxicité. En effet, l'incidence d'effets indésirables tels que la thrombocytopénie, l'anémie, la fatigue, les pneumonies, les cataractes, les nausées ainsi que les diarrhées était plus élevée avec l'association SVd comparativement à l'association Vd. Finalement, l'INESSS était également d'avis que le nouveau mécanisme d'action du sélinexor était limité par le fait qu'il était combiné avec le bortézomib, puisqu'il était attendu que la majorité des patients y auraient déjà été exposés ou en auraient subi l'échec au moment où le SVd pourrait être administré.

En somme, tout en reconnaissant l'existence d'un besoin de traitement pour ces patients, l'INESSS avait jugé que l'ampleur du bénéfice était trop incertaine par rapport aux risques courus et au regard des traitements standards pour affirmer que le sélinexor en association avec le bortézomib et la dexaméthasone aurait pu répondre à ce besoin.

Évaluation actuelle

Dans les présents travaux, les données soumises lors de l'évaluation antérieure ont été réexaminées. Des analyses de sous-groupes de l'étude BOSTON, présentées au congrès de l'*European Hematology Association* (EHA) en 2023 (présentations orales; Mateos 2023a, Mateos 2023b), ainsi qu'un argumentaire du fabricant s'ajoutent à l'évaluation de la valeur thérapeutique.

Réévaluation de l'étude BOSTON et de la MAenR

Dans le contexte de cette réévaluation, les constats émis, les principales limites méthodologiques et les conclusions relevées par l'INESSS à la [1^{re} évaluation](#) demeurent.

Nouvelles données

Étude BOSTON – Analyse *post hoc* chez la sous-population réfractaire à la lénalidomide (Mateos 2023a)
Cette analyse *post hoc*, de nature exploratoire, s'est intéressée à la sous-population réfractaire à la lénalidomide (n = 106; SVd = 53, Vd = 53). Les caractéristiques de base des patients sont bien détaillées. Ceux-ci étaient d'un âge médian de 65 ans, 69,8 % étaient des hommes, 92,5 % avaient un indice fonctionnel selon l'ECOG de 0 ou 1, 54,7 % présentaient des anomalies cytogénétiques à risque élevé et 7,5 %, une maladie de stade III selon les critères R-ISS. Près d'un tiers des sujets (30,2 %) avaient reçu 1 traitement antérieur, 39,6 %, 2 traitements et 30,2 %, 3 traitements. De plus, 43,4 % avaient reçu une greffe de cellules souches.

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

Après un suivi médian d'environ 29 mois, les résultats de cette analyse suggèrent que l'association SVd prolonge de 3,1 mois la survie sans progression des patients atteints d'un MM R/R, comparativement à l'association Vd (rapport des risques instantanés [RRI] de 0,52 [Intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) 0,31 à 0,88], $p = 0,012$). Les résultats suggèrent également que l'association SVd serait supérieure à l'association Vd pour induire une réponse tumorale objective (67,9 % contre 47,2 %, rapport de cotes [RC] de 2,59 [IC95 % 1,17 à 5,77], $p = 0,018$) et pour prolonger la vie de patients (survie médiane globale de 26,7 mois contre 18,6 mois, RRI de 0,53 [IC95 % 0,34 à 0,89], $p = 0,030$). Les analyses montrent une très bonne réponse partielle ou mieux de 35,8 % dans le groupe SVd, contre 24,5 % dans le groupe Vd, RC de 1,74 [IC95 % 0,72 à 4,21], $p = 0,218$, mais l'IC95 % est large et inclut la valeur 1.

En ce qui a trait à l'innocuité, le profil de toxicité est semblable à celui de la population globale, aucun signal nouveau ou inattendu n'étant observé lors de cette analyse *post hoc*.

Étude BOSTON – Analyses *post hoc* chez les sous-populations naïves de bortézomib, naïves d'inhibiteurs du protéasome et chez celle ayant reçu 1 seul traitement antérieur (Mateos 2023b)

Ces analyses *post hoc*, de nature exploratoire, se sont intéressées aux sous-populations naïves de bortézomib ($n = 123$; SVd = 61, Vd = 62), d'inhibiteurs du protéasome ($n = 95$; SVd = 47, Vd = 48) ou ayant reçu 1 seul traitement antérieur ($n = 198$; SVd = 99, Vd = 99). Les caractéristiques de base de ces sous-populations sont bien équilibrées entre les groupes et semblables à celles de la population globale.

Les résultats des analyses d'efficacité, après un suivi médian d'environ 29 mois, suggèrent que comparativement à l'association Vd, l'association SVd prolonge de 10,3 mois la survie sans progression des patients ayant reçu 1 traitement antérieur (RRI 0,62 [IC95 % 0,41 à 0,95], $p = 0,028$) et de 19,8 mois celle des patients naïfs d'inhibiteurs du protéasome (RRI 0,29 [IC95 % 0,14 à 0,63], $p < 0,001$) ou de bortézomib (RRI 0,35 [IC95 % 0,18 à 0,68], $p = 0,002$). Les résultats suggèrent également que l'association SVd semble supérieure à l'association Vd pour induire une réponse tumorale objective (80,8 % contre 66,7 %, RC de 2,40 [IC95 % 1,22 à 4,70], $p = 0,010$) ou une très bonne réponse partielle ou mieux (52,5 % contre 29,3 %, RC de 2,65 [IC95 % 1,46 à 4,78], $p = 0,001$) chez la sous-population ayant eu 1 traitement antérieur. Les analyses n'ont pas montré de différence numérique concernant la réponse tumorale objective et la très bonne réponse partielle ou mieux dans les sous-populations naïves de bortézomib ou d'inhibiteurs du protéasome.

En ce qui a trait à l'innocuité, le profil de toxicité est semblable à celui de la population globale, aucun signal nouveau ou inattendu n'étant observé lors de ces analyses *post hoc*.

Les résultats des analyses *post hoc* suggèrent que l'efficacité et l'innocuité de l'association SVd dans les sous-populations réfractaires à la lénalidomide, naïves de bortézomib, naïves d'inhibiteurs du protéasome et celle ayant reçu 1 seul traitement antérieur vont dans le même sens que celles de la population générale de l'étude BOSTON. Toutefois, la nature exploratoire de ces données suscite une incertitude quant à leur interprétation. De plus, elles ne permettent pas de répondre aux incertitudes énoncées lors de la 1^{re} évaluation.

Argumentaire du fabricant

Le fabricant a soumis un argumentaire visant à répondre aux principales incertitudes et préoccupations soulevées par l'INESSS lors de la 1^{re} évaluation, notamment quant à la capacité de l'association SVd à

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

comblent un besoin de santé, aux limites méthodologiques de l'étude BOSTON, à la pertinence de son comparateur au moment de sa conception, à la toxicité de l'association SVd et à sa place dans l'arsenal thérapeutique. Dans le contexte de cette réévaluation, l'INESSS a pris en considération l'argumentaire du fabricant.

Perspective du patient

Au cours de la réévaluation de l'association SVd, l'INESSS a reçu 1 communication de l'association Myélome Canada. Celle-ci fait état des résultats d'un sondage, réalisé en juin et juillet 2023, sur la perspective des patients au sujet de leur cancer, de leur expérience de traitement et de l'association SVd. Au total, 88 patients et proches aidants ont répondu au sondage. La plupart étaient canadiens (86 personnes), dont 25 Québécois. Cinq patients ont reçu ou reçoivent l'association SVd dans le cadre de l'étude BOSTON.

Les répondants ont témoigné des répercussions négatives de la maladie sur leur fonctionnement, notamment sur leur capacité à voyager, à travailler et à faire de l'exercice. Dans le contexte de leur traitement, la majorité des patients croient que la diminution des déplacements requis pour recevoir leur traitement aurait un impact positif significatif sur leur qualité de vie. Les principaux effets indésirables les préoccupant et qu'ils souhaiteraient éviter sont les infections, la toxicité oculaire, les problèmes cardiovasculaires, la neuropathie et la douleur.

Les avantages le plus largement attendus par les patients, s'ils étaient admissibles au traitement SVd, sont un meilleur contrôle des symptômes du myélome, une rémission prolongée et une meilleure qualité de vie. La grande majorité des patients ont indiqué une préférence pour un traitement administré par voie orale. Bien que le sélinexor et la dexaméthasone s'administrent par voie orale, l'administration sous-cutanée du bortézomib nécessite des visites au centre hospitalier. De plus, si le traitement SVd leur était accessible, la majorité des répondants souhaiterait le recevoir si leur médecin la considérait comme la meilleure option. Toutefois, parmi les effets indésirables causés par le SVd, ceux qui préoccupent le plus les patients sont la diarrhée et la nausée.

Les 5 patients ayant participé à l'étude BOSTON ont reçu le sélinexor sur une période de moins de 3 mois. Deux d'entre eux ont eu une récurrence pendant leur traitement, tandis que 1 des 3 proches aidants qui ont participé au sondage a mentionné une récurrence de la maladie chez la personne qu'il accompagnait. Concernant les effets indésirables, les patients ayant répondu à la question ont mentionné que les nausées et la diminution de l'appétit étaient plutôt tolérables. Toutefois, la diarrhée et les vomissements étaient plutôt intolérables.

Perspective du clinicien

Au cours des travaux de réévaluation, l'INESSS a reçu 3 communications provenant du Comité de l'évolution de la pratique en soins pharmaceutiques (CEPSP), de l'Association québécoise des pharmaciens propriétaires (AQPP) et du Groupe des maladies plasmocytaires du Québec (GMPQ). Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent aussi de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Perspective du GMPQ

La lettre du GMPQ fait état du grand besoin de santé des patients atteints d'un MM R/R. En effet, le MM étant un cancer morbide et incurable, les patients qui présentent des rechutes après la 1^{re} intention de

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

traitement se retrouvent avec des maladies réfractaires à la lénalidomide et au daratumumab. L'association SvD est une option supplémentaire qui permettrait d'intercaler un médicament présentant un nouveau mécanisme d'action dans la séquence de traitements usuels. Il y a donc un besoin d'accès à de nouveaux agents et à de nouvelles associations efficaces pouvant s'administrer de manière séquentielle avec les traitements offerts, puisque ces derniers sont limités.

Le GMPQ souligne que plusieurs centres du Québec, dont l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont, le Centre universitaire de santé McGill et l'Hôtel-Dieu de Québec, ont participé à l'étude BOSTON. Bien que des effets indésirables digestifs aient été observés, ceux-ci peuvent facilement être pris en charge. Aucune autre toxicité majeure n'a été notée. De plus, les cliniciens du GMPQ jugent que le bénéfice de survie sans progression est cliniquement significatif et qu'il est comparable à celui procuré par d'autres thérapies remboursées depuis peu.

Bien que l'association SvD ne soit pas indiquée pour tous les patients, les membres du GMPQ mentionnent qu'il serait injuste de priver les patients de cette option thérapeutique puisque, selon leurs estimations, environ 40 % des patients atteints de MM R/R pourraient en bénéficier.

Perspective du CEPSP et l'AQPP

Le CEPSP mentionne que la formulation en comprimés de 20 mg facilite l'ajustement de la dose du sélinexor lorsque nécessaire. L'AQPP est d'avis qu'une étroite collaboration entre les pharmaciens communautaires et les intervenants du milieu hospitalier ou les centres d'expertise doit être établie afin d'assurer une prise en charge optimale des patients et des effets indésirables qu'ils pourraient développer.

Les principaux éléments mentionnés par les cliniciens consultés par l'INESSS sont les suivants :

Le MM est, à quelques exceptions près, une maladie incurable. Même si les traitements de 1^{re} intention sont efficaces et qu'ils procurent des réponses durables, la maladie récidive inévitablement. À chacune des rechutes, elle devient de plus en plus réfractaire et difficile à traiter. Les patients sont rapidement exposés, au cours de l'évolution de la maladie, au bortézomib, au carfilzomib, au daratumumab, à l'isatuximab et à la lénalidomide. L'ampleur du besoin de santé pourrait être plus importante pour les patients en 3^e intention de traitement ou plus dont le MM est réfractaire aux traitements actuellement utilisés en 1^{re} et en 2^e intention, puisque les options offertes sont plus limitées.

Les cliniciens mentionnent que le comparateur utilisé dans l'étude BOSTON, l'association Vd, n'est plus utilisé au Québec, puisqu'il y a d'autres options plus efficaces. Par ailleurs, le schéma thérapeutique utilisé, le bortézomib bihebdomadaire, n'est plus employé, hormis quelques exceptions, en raison de l'incidence élevée de neuropathies périphériques associées en comparaison de son administration hebdomadaire, bien que ce dernier schéma thérapeutique ne soit pas appuyé par des études cliniques.

À ce stade de la maladie, les cliniciens préfèrent utiliser les trithérapies de médicaments plutôt que les bithérapies, car elles sont, en règle générale, plus efficaces. C'est d'ailleurs pour cette raison qu'ils ajoutent de la cyclophosphamide aux associations Vd, Kd ou Pd puisque cela potentialiserait ces régimes. Toutefois, l'utilisation prolongée de la cyclophosphamide pourrait avoir un effet délétère sur les lymphocytes T, ce qui rendrait moins efficace l'utilisation éventuelle de traitements tels que les CAR-T. De plus, puisque les patients atteints de MM ont une espérance de vie de plus en plus longue, une exposition prolongée à la cyclophosphamide augmenterait les risques de cancers secondaires. Historiquement, les

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

patients admissibles à la GCSH devaient être âgés de moins de 65 ans. La pratique clinique actuelle au Québec est d'offrir cette option jusqu'à environ 70 ans. Pour ces patients, après une induction par l'association bortézomib/lénalidomide/dexaméthasone (VRd) et une phase d'entretien par l'association Rd, ils se voient offrir, en 2^e intention, un traitement à base d'AcM anti-CD38 (IsaKd ou DVd). D'ailleurs dans une évaluation précédente ([INESSS 2022](#)), en se basant sur une comparaison indirecte, l'INESSS avait statué qu'il n'était pas possible d'établir de différence d'efficacité entre les associations DVd et IsaKd. Chez les patients inadmissibles à la greffe, après le DRd reçu en 1^{re} intention, il est attendu que les associations Kd et KCd ou le protocole CyBorD soient les options privilégiées. L'association PVd, dont la valeur thérapeutique a été reconnue par l'Institut en 2019 ([INESSS 2019](#)), bien qu'elle ne soit pas inscrite sur les listes, pourrait être une option intéressante, selon les cliniciens consultés, advenant son inscription pour le traitement du MM R/R.

Le profil des effets indésirables et la gestion des toxicités diffèrent selon les traitements. Par exemple, les cliniciens mentionnent que l'utilisation du daratumumab est associée à des risques accrus d'infection et les IMiD, à des risques accrus de fatigue, d'événements thrombotiques et d'effets gastro-intestinaux. Le sélinexor est associé à des cytopénies, des effets gastro-intestinaux et à de la fatigue. Également, l'un des cliniciens mentionne que quelques-uns de ses patients traités au sélinexor ont présenté des syndromes neurologiques difficiles à gérer. Bien que le profil d'innocuité de l'association SVd soit plus incommodant pour les patients que les autres thérapies offertes, selon les cliniciens consultés, ils estiment que le fardeau de sa gestion reste globalement semblable à celui des autres traitements.

L'un des cliniciens mentionne que la diminution des doses de sélinexor est souvent nécessaire pour la gestion des effets indésirables. Il a aussi été mentionné qu'il est primordial, pour la gestion efficace des effets indésirables, qu'une collaboration étroite s'installe entre le médecin traitant, les infirmières pivots et les pharmaciens en oncologie. Une approche proactive par rapport aux effets indésirables est cruciale pour leur bonne gestion, et ce, en tout temps.

Selon leur expérience, le sélinexor n'est pas utilisé au Québec en 2^e intention et ils ne s'attendent pas à ce qu'il le soit. En effet, les bénéfices cliniques de l'association SVd, surtout considérant son profil de toxicité, sont trop modestes pour justifier le déplacement des traitements actuellement utilisés en 2^e intention. Une utilisation possible pour cette association semble plutôt se trouver en 3^e, voire 4^e intention ou plus, pour les patients réfractaires aux autres options thérapeutiques offertes.

Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique

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

Besoin de santé

- Le MM est un cancer évolutif et, à quelques exceptions près, incurable. Il touche particulièrement les personnes de plus de 65 ans; près de 40 % des personnes atteintes ont plus de 75 ans. Environ 50 % des patients seraient admissibles à la greffe de cellules souches hématopoïétiques.
- La séquence de traitement du MM R/R peut être complexe, puisqu'elle doit être individualisée selon le parcours de soins et les comorbidités du patient. Les options offertes aux patients ayant été exposés à 1 à 3 traitements dépendent des traitements reçus antérieurement et de leur état de

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

santé global. Les associations DVd, IsaKd, KCd, Kd, PCd, Pd et, dans une moindre mesure, CyBorD constituent les principales options.

- Le protocole Vd n'est plus utilisé dans le schéma thérapeutique d'un MM R/R au Québec, sauf exception.
- Il existe un besoin de traitements plus efficaces pouvant prolonger la vie de ces patients ou, du moins, retarder l'évolution de leur maladie et améliorer leur qualité de vie, au profil de toxicité acceptable et au mode d'administration favorable. Ce besoin augmente au fur et à mesure que les intentions de traitement avancent. Selon les cliniciens consultés, il existe un besoin de nouvelles thérapies permettant d'outrepasser la résistance aux IMiD, aux IP et aux AcM anti-CD38.

Bénéfices cliniques

- Les résultats d'efficacité et d'innocuité de l'association SVd reposent sur 1 étude, BOSTON, dont le devis est de bonne qualité méthodologique, malgré certaines limites. La bithérapie Vd n'est plus utilisée au Québec, sauf exception, et ne constitue pas un comparateur adéquat. Cela représente une grande source d'incertitude de cette étude, car elle ne permet pas d'apprécier l'ampleur de l'effet avec les traitements actuellement administrés. De plus, selon les cliniciens consultés, lorsque la bithérapie Vd est exceptionnellement utilisée au Québec, l'administration du bortézomib est hebdomadaire. Également, il y a une incertitude quant à la représentativité de la population de l'étude BOSTON en comparaison de celle à traiter au Québec, particulièrement en ce qui concerne l'exposition aux traitements antérieurs attendue.
- Bien qu'il ait été considéré comme un comparateur acceptable dans des évaluations antérieures effectuées par l'INESSS, l'association Vd a été remplacée par d'autres options et ne peut pas constituer un comparateur adéquat.
- Les résultats d'efficacité de l'étude BOSTON montrent un gain de survie sans progression statistiquement significatif de 4,47 mois en faveur de l'association SVd comparée à Vd. Selon l'avis de cliniciens consultés, ce gain est cliniquement significatif. Les résultats montrent aussi des gains statistiquement significatifs de 14,1 et 12,2 % sur la réponse tumorale objective et la très bonne réponse partielle ou mieux, respectivement.
- Deux nouvelles analyses de sous-groupes *post hoc* ont été examinées pour cette réévaluation. Les résultats d'efficacité et d'innocuité vont dans le même sens que ceux de la population générale de l'étude BOSTON. Toutefois, elles ne permettent pas de répondre aux incertitudes préalablement énoncées.
- Les résultats sur la survie sans progression issus de la MAenR, laquelle compare l'association SVd aux associations Kd, DVd, CyborD et PVd, notamment, suggèrent qu'en 2^e intention de traitement d'un MM R/R, l'association SVd serait moins efficace que l'association DVd sur ce paramètre. Aucune différence statistiquement significative n'a été démontrée par rapport aux autres comparateurs de 2^e intention ni par rapport à tous les comparateurs de 3^e intention, bien que les estimations ponctuelles étaient en défaveur de l'association SVd. La MAenR présente toutefois des limites méthodologiques et les résultats sont empreints d'une grande incertitude. Ces résultats sont toutefois plausibles, selon les cliniciens. En ce qui concerne la comparaison entre SVd et CyBorD, l'incertitude est trop grande pour tirer des conclusions. Dans une évaluation précédente ([INESSS 2022](#)), en se basant sur une comparaison indirecte, l'INESSS avait statué qu'il n'était pas possible d'établir de différence d'efficacité entre les associations DVd et IsaKd dans le traitement du MM R/R.

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

- Le profil de toxicité de l'association SVd comporte des effets indésirables tels que des cytopénies, des nausées, des vomissements, des diarrhées et de la fatigue. De plus, l'incidence de ces effets indésirables est élevée chez les patients ayant reçu l'association SVd. Selon les cliniciens consultés, ce profil de toxicité est inconfortable pour les patients. Toutefois, le fardeau de sa gestion reste globalement semblable à celui des autres thérapies offertes.
- Selon les cliniciens consultés, l'association SVd serait administrée en 3^e intention ou plus.
- Selon les communications reçues de la part de patients, ceux-ci et leurs proches aidants attestent que les avantages qu'un nouveau traitement doit procurer sont préférablement une rémission prolongée sans maladie, une meilleure qualité de vie et une réduction des visites à l'hôpital. Un traitement qui s'administre par voie orale est un avantage.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès sont majoritairement d'avis que la valeur thérapeutique du sélinexor, en association avec le bortézomib et la dexaméthasone (SVd), n'est pas reconnue pour le traitement du myélome multiple récidivant et réfractaire (MM R/R).

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

Motifs de la position majoritaire

- Ces membres émettent les mêmes préoccupations que celles soulevées lors de la 1^{re} évaluation en lien avec les limites méthodologiques de l'étude BOSTON, dont, principalement, la pertinence du comparateur.
- À la lumière de la réévaluation des données examinées à la 1^{re} évaluation, des nouvelles informations ainsi que de l'argumentaire soumis par le fabricant et des propos des cliniciens consultés, certains membres demeurent préoccupés quant au bénéfice clinique réel que procure l'association SVd comme traitement pour le MM R/R, par rapport au risque couru d'effets indésirables pouvant être très inconfortables pour les patients. À cet égard, ils estiment que les incertitudes et les préoccupations, soulevées à la 1^{re} évaluation, sur l'ampleur du bénéfice et sur les risques d'effets indésirables persistent dans cette réévaluation. De plus, les nouvelles données soumises sont insuffisantes pour lever les incertitudes énoncées lors de la 1^{re} évaluation.
- En s'appuyant sur les résultats de la méta analyse en réseau (MAenR), ces membres considèrent que malgré les limites méthodologiques, l'efficacité de l'association SVd semble inférieure à celle de certaines options offertes en 2^e intention de traitement, d'autant plus que cette conclusion est appuyée par l'avis des cliniciens consultés.
- Bien qu'il existe un besoin de santé concernant de nouvelles options thérapeutiques pour le traitement du MM R/R, les membres jugent que les données cliniques examinées ne permettent pas de conclure que l'association SVd y répondrait. De plus, bien que limitées, des options thérapeutiques efficaces peuvent être offertes aux patients, même dans les intentions de traitement avancées.

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

Motifs de la position minoritaire

- L'étude BOSTON, de bonne qualité méthodologique, démontre que l'association SVd prolonge la survie sans progression des patients atteints d'un MM R/R, par rapport à l'association bortézomib/dexaméthasone (Vd).
- Malgré les limites méthodologiques présentes, certains membres considèrent que les résultats de la MAenR sont plausibles et adhérent à la conclusion qu'il n'est pas possible d'établir une différence d'efficacité entre l'association SVd et les options offertes pour les patients traités en 3^e intention de traitement ou plus, opinion partagée par les cliniciens consultés.
- Certains membres soulignent que malgré l'incertitude de la place de l'association SVd dans le traitement du MM R/R, cette thérapie pourrait combler un besoin de santé pour un faible nombre de patients, soit ceux en 3^e intention ou plus réfractaires aux immunomodulateurs, aux inhibiteurs du protéasome et aux anticorps monoclonaux anti-CD38.
- Les membres sont d'avis que même si l'association SVd peut causer des effets indésirables significatifs d'ordre hématologique et gastro-intestinal, le fait qu'ils puissent être atténués au moyen d'une prise en charge proactive par l'équipe traitante les rassure.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Bobin A, Liuu E, Moya N, et coll.** Multiple myeloma: An overview of the current and novel therapeutic approaches in 2020. *Cancers (Basel)* 2020;12(10):2885.
- **Brenner DR, Poirier A, Woods RR, et coll.** Projected estimates of cancer in Canada in 2022. *CMAJ* 2022;194(17):E601-e7.
- **Das S, Juliana N, Yazit NAA, et coll.** Multiple myeloma: challenges encountered and future options for better treatment. *Int J Mol Sci* 2022;23(3):1649.
- **Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos, E, et coll.** Multiple Myeloma: EHA-ESMO Clinical practice guidelines for diagnosis- treatment and follow-up. *Hemasphere* 2021;5(2):e528.
- **Grosicki S, Simonova M, Spicka I, et coll.** Once-per-week selinexor, bortezomib, and dexamethasone versus twice-per-week bortezomib and dexamethasone in patients with multiple myeloma (BOSTON): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2020;396(10262):1563-73.
- **Hemminki K, Försti A, Houlston R, et coll.** Epidemiology, genetics and treatment of multiple myeloma and precursor diseases. *Int J Cancer* 2021;149(12):1980-96.
- **Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et coll.** Avril 2021. cancer statistics review, 1975-2018, National Cancer Institute. Bethesda, MD. [En ligne]. Disponible à : https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2018/ based on November 2020 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2021.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Abecma^{MC} – Myélome multiple. Québec. Qc :INESSS;2021. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Septembre_2021/Abecma_2021_08.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Carvykti^{MC} – Myélome multiple. Québec. Qc :INESSS;2023a. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Novembre_2023/Carvykti_2023_10.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Pomalyst^{MC} – Myélome multiple. Québec. Qc :INESSS;2019. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Octobre_2019/Pomalyst_2019_09.pdf

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

- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)**. Sarclisa^{MC} – Myélome multiple. Québec. Qc :INESSS;2022. Disponible à :
https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juin_2022/Sarclisa_2022_05.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)**. Xpovio^{MC} – Myélome multiple. Québec. Qc :INESSS;2023b. Disponible à :
https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/F%C3%A9vrier_2023/Xpovio_2023_01.pdf
- **Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et coll.** International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2016;17:e328–46.
- **Mateos MV, Engelhardt M, Leleu X, et coll.** P886: Efficacy, survival and safety of selinexor, bortezomib and dexamethasone (SvD) in patients with lenalidomide-refractory multiple myeloma: subgroup data from the Boston trial. *Hemasphere*. 2023a. EHA Library, (Suppl):e1470834.
- **Mateos MV, Engelhardt M, Leleu X, et coll.** P917: Selinexor, bortezomib, and dexamethasone in patients with previously treated multiple myeloma: Updated results of Boston trial by prior therapies. *Hemasphere*. 2023b. EHA Library, (Suppl):e7454106.
- **Moreau P, Joshua D, Chang W. J, et coll.** Impact of prior treatment on patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in the phase 3 ENDEAVOR study. *Leukemia* 2017;31(1):115-22.
- **National Comprehensive Cancer Network (NCCN)** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, NCCN Guidelines®, Multiple Myeloma V2.2024, 2023. Disponible à :
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf
- **Padala SA, Barsouk A, Barsouk A, et coll.** Epidemiology, staging and management of multiple myeloma. *Med Sci (Basel)* 2021;9(1):3.
- **Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et coll.** Revised International Staging System for multiple myeloma: a report from International Myeloma Working Group. *Clin Oncol* 2015;33(26):2863-9.
- **Sanchez L, Leleu X, Beaumont JL, et coll.** Peripheral neuropathy symptoms, pain, and functioning in previously treated multiple myeloma patients treated with selinexor, bortezomib, and dexamethasone. *Am J Hematol*. 2021;96(10):E383-6.
- **Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et coll.** Cancer statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 2021;71(1):7-33.
- **Statistiques du registre québécois du cancer (SRQC)**. Québec (Québec) : mis à jour le 15 novembre 2023. [En ligne. Page consultée le 06 février 2023] Disponible à :
<https://app.powerbi.com/view?r=eyJrjoiNjc2ZTAxNmMtMWFiMi00NDIwLTg0MzYtOTY2OTIzMDIiYjA2liwidCI6IjA2ZTFmZTI4LTVmOGItNDA3NS1iZjZlWFIMjRiZTFhNzk5MjI9>
- **Van de Donk** NWJC, Pawlyn C, Yong KL. Multiple myeloma. *Lancet* 2021;397(10272):410-27.

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

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

ADALIMUMAB, INFlixIMAB ET VEDOLIZUMAB

Maladie de Crohn

Avis transmis au ministre en mars 2024

Marques de commerce : Toutes marques des versions biosimilaires de l'adalimumab inscrites

Dénomination commune : Adalimumab

Fabricants: Varia

Marques de commerce : Toutes marques des versions biosimilaires de l'infliximab inscrites

Dénomination commune : Infliximab

Fabricants : Varia

Marque de commerce : Entyvio

Dénomination commune : Vedolizumab

Fabricant : Takeda

Modification d'une indication reconnue – Avec conditions

Information pour le lecteur

Au moment de l'évaluation, l'ustekinumab n'était pas inscrit sur les listes pour le traitement de la maladie de Crohn. Au moment de l'envoi du présent avis, l'INESSS a été avisé de l'inscription d'un biosimilaire de l'ustekinumab (Wezlana^{MC}) indiqué pour la maladie de Crohn sur les listes des médicaments pour la mise à jour de mars 2024.

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de modifier les indications reconnues de l'adalimumab, de l'infliximab et du vedolizumab sur les listes des médicaments pour le traitement de la maladie de Crohn modérée à grave, si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

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

Indications reconnues pour le paiement

Les indications deviendraient les suivantes :

Adalimumab

- ◆ pour le traitement de la maladie de Crohn modérée à grave.

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

La demande initiale est autorisée pour une période maximale de 6 mois et comprend un traitement d'induction à raison de 160 mg initialement et de 80 mg à la deuxième semaine, suivi d'un traitement d'entretien à la dose de 40 mg aux deux semaines.

Lors d'une demande pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique.

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

Toutefois, si la condition médicale justifie d'augmenter la dose à 40 mg par semaine à partir de la 12^e semaine de traitement, l'autorisation sera donnée pour une période maximale de 6 mois. Après quoi, le médecin devra démontrer les bénéfices cliniques obtenus à cette dose, pour le renouvellement des autorisations subséquentes, d'une durée maximale de 12 mois.

Infliximab

- ◆ pour le traitement de la maladie de Crohn modérée à grave.

Les 3 premières doses d'infliximab sont autorisées à raison d'un maximum de 5 mg/kg.

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

Lors d'une demande pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique.

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

Vedolizumab, Pd. Perf. I.V.

- ◆ pour le traitement des adultes atteints de la maladie de Crohn modérée à grave.

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

Lors d'une demande pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique.

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

Le vedolizumab est autorisé à raison de 3 doses de 300 mg administrées aux semaines 0, 2 et 6 puis d'un maximum de 300 mg toutes les 8 semaines.

Vedolizumab, Sol. Inj. S.C.

- ◆ pour le traitement des adultes atteints de la maladie de Crohn modérée à grave.

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

Les autorisations de vedolizumab en solution injectable pour administration sous-cutanée sont données pour les patients qui ont reçu au préalable au moins deux doses de vedolizumab sous forme de poudre pour perfusion intraveineuse comme traitement d'induction selon l'indication donnant droit au remboursement du vedolizumab sous forme intraveineuse pour la maladie de Crohn.

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

Lors d'une demande pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique.

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

Le vedolizumab est autorisé à raison de 108 mg toutes les deux semaines.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT ET CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Les différents médicaments faisant l'objet de ce présent avis sont notamment indiqués pour le traitement de la maladie de Crohn modérée à grave et sont inscrits sur les listes à certaines conditions. La présente réévaluation des indications de paiement des médicaments inscrits pour le traitement de la maladie de Crohn est réalisée à l'initiative de l'INESSS, en concordance avec les travaux d'évaluation du risankizumab ([Skyrizi^{MC}](#)) et de l'upadacitinib ([Rinvoq^{MC}](#)). Mentionnons que ces travaux sont également réalisés en concordance avec la révision des indications de paiement d'agents inscrits pour le traitement d'une autre maladie inflammatoire de l'intestin, soit la colite ulcéreuse modérée à grave, qui ont été effectués en février 2023 ([INESSS 2023](#)).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Actuellement, les indications de paiement des médicaments biologiques pour le traitement de la maladie de Crohn modérée à grave requièrent que la maladie soit toujours active malgré un traitement par corticostéroïdes et immunosuppresseurs, à moins d'intolérance sérieuse ou de contre-indication. L'exigence d'un essai préalable des immunosuppresseurs a été mise en place lors des 1^{res} recommandations d'inscription d'agents biologiques pour cette indication. Elle avait pour objectif de favoriser l'usage responsable des médicaments biologiques, particulièrement en raison de leurs coûts élevés.

Il est à noter que l'INESSS a publié en mai 2022 un [état des connaissances](#) portant sur la pertinence de l'exigence de l'essai préalable d'un immunosuppresseur dans les indications de paiement des médicaments biologiques, notamment en gastroentérologie. Les principaux arguments qui appuient le retrait de cette exigence, issus de cet état de connaissance, sont les suivants :

- Certains guides de pratique font état d'un changement de paradigme vers l'utilisation des médicaments biologiques en 1^{re} intention de traitement, particulièrement chez les personnes qui ont des facteurs de risque de mauvais pronostic. Par exemple, la *Canadian Association of Gastroenterology* (CAG), la *British Society of Gastroenterology* (BSG) et l'*American*

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

Gastroenterological Association (AGA) suggèrent l'utilisation des produits biologiques en traitement de 1^{re} intention chez les patients atteints de la maladie de Crohn modérée à grave, que ce soit en monothérapie ou en association avec un immunosuppresseur, plutôt que de retarder leur utilisation après l'échec des aminosalicylates et (ou) des corticostéroïdes. Le but de cette approche est de prévenir les complications, les hospitalisations et le recours à la chirurgie, puisque l'utilisation précoce des médicaments biologiques repose essentiellement sur le postulat selon lequel cette stratégie induit plus rapidement la rémission complète accompagnée de la guérison de la muqueuse intestinale.

- Le groupe consensus de la CAG recommande l'utilisation des anti-TNF α (infliximab, adalimumab) comme traitement de 1^{re} intention pour induire la rémission complète chez les personnes atteintes d'une maladie de Crohn luminale modérée à grave et présentant des facteurs de risque de mauvais pronostic (Panaccione 2019).
- Le groupe consensus de l'AGA estime que l'approche progressive classique consistant en l'emploi préalable d'un immunosuppresseur peut être préjudiciable aux patients, en particulier à ceux qui présentent un risque élevé de complications de la maladie. Il reconnaît que le traitement précoce et systématique de toutes les personnes par un médicament biologique, avec ou sans immunosuppresseur concomitant, peut entraîner le surtraitement de certains patients, et qu'il expose ceux-ci aux risques et aux coûts liés aux traitements, mais il considère que la prise en charge par l'approche progressive classique expose les sujets aux risques de progression de la maladie qui serait liée à l'efficacité insuffisante de leur médication (Feuerstein 2021).
- Les immunosuppresseurs ne sont pas recommandés pour l'induction de la rémission, mais peuvent l'être pour le maintien de la rémission. Leur utilisation suscite toutefois des préoccupations liées à leur innocuité, notamment le risque de lymphome T hépatosplénique associé à l'azathioprine et à la 6-mercaptopurine. Le méthotrexate est associé à divers effets indésirables, dont la fatigue, l'hépatite, la douleur abdominale, l'arthralgie et les infections opportunistes. Les guides de pratique clinique mentionnent que les anti-TNF α , le vedolizumab et l'ustekinumab sont globalement bien tolérés.

Perspective du clinicien

Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés lors de récents travaux, y compris ceux consultés lors de la réalisation de l'état des connaissances ([INESSS 2022](#)).

Les cliniciens mentionnent être en désaccord avec l'indication actuelle de paiement des médicaments inscrits sur les listes pour le traitement de la maladie de Crohn, en raison de l'usage préalable d'immunosuppresseurs qui est requis pour avoir accès à ces traitements. Selon eux, les indications de paiement sont en décalage avec les meilleures pratiques cliniques. Ils précisent qu'en raison de leur long délai d'action et de leur inefficacité, les immunosuppresseurs retardent le recours à un traitement plus efficace tel qu'un agent biologique, ce qui peut entraîner une progression de la maladie et une mauvaise qualité de vie du patient. Comme pour le traitement de la colite ulcéreuse, l'utilisation des immunosuppresseurs est jugée inappropriée en cas d'atteinte grave de maladie de Crohn, notamment ceux nécessitant une hospitalisation. De plus, le profil d'innocuité des immunosuppresseurs est défavorable par rapport à celui des médicaments biologiques. Les cliniciens sont notamment préoccupés par les risques de lymphome associés aux thiopurines (azathioprine et 6-mercaptopurine).

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

Pour l'ensemble de ces raisons, ils estiment que les immunosuppresseurs ne sont plus à préconiser avant l'introduction d'un médicament biologique; d'ailleurs, plusieurs cliniciens ne prescrivent plus d'immunosuppresseurs depuis plusieurs années. Dans le traitement des maladies inflammatoires de l'intestin, l'utilisation précoce des médicaments biologiques par le biais des programmes de soutien aux patients (PSP) semble être une pratique bien établie et largement répandue depuis plusieurs années.

En ce qui concerne l'exigence d'un traitement par corticostéroïde préalablement à l'emploi d'un agent biologique, celle-ci n'apparaît ni pertinente, ni nécessaire à inclure dans une indication de paiement. L'exigence d'un usage préalable de corticostéroïdes ne permet pas de limiter le recours aux agents biologiques en pratique clinique. En effet, les patients ayant une atteinte grave et qui ont besoin de corticostéroïdes en début de traitement vont tout de même en recevoir. Pour ce qui est de certains patients ayant une atteinte plus modérée, l'usage de corticostéroïdes n'est pas toujours nécessaire et, dans certains cas, les cliniciens souhaitent les éviter pour limiter les effets indésirables.

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

L'INESSS n'a pas été en mesure de réévaluer l'efficacité de ces traitements. À titre de rappel, l'infliximab ([INESSS 2002](#)) n'a pas été jugé efficace comparativement au traitement standard. L'adalimumab ([INESSS 2008](#)) a été jugé efficace comparativement à l'infliximab. L'INESSS n'a pas été en mesure d'évaluer l'efficacité de l'ustekinumab ([INESSS 2017](#)) ni du vedolizumab ([INESSS 2019](#)) comparativement à l'adalimumab et à l'infliximab. De plus, pour ce qui est des 3 évaluations les plus récentes ([Wezlana^{MC}](#), [Rinvoq^{MC}](#) et [Skyrizi^{MC}](#)), l'INESSS n'a pas été en mesure d'évaluer l'efficacité comparativement aux autres biologiques inscrits, faute de données cliniques comparatives jugées adéquates.

La modification des indications reconnues pour le paiement des agents biologiques pour le traitement de la maladie de Crohn modérée à grave ne peut être évaluée avec les données disponibles. À noter que l'on constate des réductions de prix de certains de ces traitements, liées à l'arrivée de versions biosimilaires d'adalimumab et d'infliximab aux cours des dernières années ainsi qu'à l'arrivée potentielle d'un biosimilaire de l'ustekinumab.

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

Analyse d'impact budgétaire

L'INESSS n'est pas en mesure de fournir une estimation précise de l'impact budgétaire de la modification des indications reconnues pour le paiement des médicaments utilisés pour le traitement de la maladie de Crohn modérée à grave. En effet, il existe trop d'incertitudes sur les hypothèses nécessaires à cet exercice. Plusieurs scénarios sont plutôt mis de l'avant en guise d'estimation du risque financier lié à ce changement pour la portion publique du RGAM. L'analyse proposée repose sur des données clinico-administratives, des postulats découlant de l'avis de cliniciens et des communications avec la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ).

L'analyse repose sur les principaux constats suivants :

- Les cliniciens consultés estiment que les immunosuppresseurs ne sont plus à préconiser avant l'introduction d'un médicament biologique pour le traitement des maladies inflammatoires de l'intestin, y compris la maladie de Crohn modérée à grave. D'ailleurs, plusieurs cliniciens ne prescrivent plus d'immunosuppresseurs depuis plusieurs années. Selon eux, les médicaments

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

biologiques seraient donc utilisés presque exclusivement sans l'essai préalable d'immunosuppresseurs.

- Le remboursement de médicaments biologiques, sans essai préalable d'immunosuppresseurs, serait assuré par un financement des PSP des fabricants, pratique bien établie au Québec. À noter que pour un patient assuré par la RAMQ, une autorisation de paiement ne sera pas accordée du seul fait que le patient a reçu un traitement fourni sans frais par le PSP.
- Selon les informations des prescripteurs et les validations effectuées auprès de la RAMQ, la justification formulée par le médecin en s'appuyant sur les toxicités potentielles d'un traitement par un immunosuppresseur, comme le risque accru de lymphome T hépatosplénique associé à l'azathioprine et à la 6-mercaptopurine (Santé Canada 2014), pourrait s'avérer un motif valable de remboursement d'un agent biologique sans l'utilisation préalable d'immunosuppresseurs, pour le traitement de la maladie de Crohn. De plus, certains patients reçoivent des autorisations dans le cadre de la mesure du patient d'exception.
- Tous les médicaments biologiques utilisés pour le traitement des patients adultes ayant un diagnostic de la maladie de Crohn modérée à grave sont considérés, autant pour ceux qui obtiennent un remboursement en médicament d'exception que pour ceux qui le reçoivent dans le cadre de la mesure du patient d'exception. L'ustekinumab est inclus dans les analyses en raison du volume de patients traités par cet agent et de la demande d'évaluation en cours, bien qu'il ne soit pas inscrit sur les listes pour cette indication actuellement.

Les principales hypothèses se trouvent ci-dessous.

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

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Valeurs
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT	
Nombre de nouveaux ^a patients ayant un diagnostic de la maladie de Crohn et commençant un médicament biologique tout en ayant reçu un immunosuppresseur antérieurement ^b	187, 170 et 155
Nombre de nouveaux ^a patients ayant un diagnostic de la maladie de Crohn et commençant un médicament biologique sans avoir reçu d'immunosuppresseur antérieurement ^b	711, 714 et 718
Nombre total de nouveaux ^a patients ayant un diagnostic de la maladie de Crohn et commençant un médicament biologique	898, 884 et 873
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS	
Parts de marché des traitements (moyenne sur 3 ans)	
Adalimumab	31 %
Infliximab	28 %
Ustekinumab ^c	13 %
Vedolizumab	28 %
COÛT DES TRAITEMENTS^d	
Coût mensuel de traitement de la maladie de Crohn par un médicament biologique (adalimumab, infliximab, vedolizumab ou ustekinumab ^c)	443 à 3 666 \$ ^e
Coût mensuel de traitement de la maladie de Crohn par un médicament immunosuppresseur (azathioprine, 6-mercaptopurine ou méthotrexate)	7 à 373 \$

- a Les patients sont présumés « nouveaux » s'ils n'ont reçu aucun traitement pour cette condition depuis 12 mois ou plus.
- b Soit dans les 6 mois précédant l'amorce d'un médicament biologique.
- c L'ustekinumab n'est pas inscrit sur les listes pour cette indication. Toutefois, plusieurs patients ont reçu des autorisations de remboursement de la RAMQ par la mesure du patient d'exception.
- d Les coûts incluent celui des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- e Intervalles minimal et maximal, selon les différents médicaments et posologies possibles, calculés en moyenne sur la base d'une durée de traitement de 6 mois.

Patients ayant reçu un immunosuppresseur antérieurement

Selon les données clinico-administratives, la proportion de patients ayant reçu un immunosuppresseur préalablement à l'usage d'un agent biologique a diminué, passant de 43 % à environ 25 % entre 2015 et 2023. De plus, selon des données de la RAMQ pour 2023, la majorité des patients faisant l'essai d'un immunosuppresseur l'utilise pendant plus de 2 mois (90 %). La durée précise d'essai d'un immunosuppresseur n'est toutefois pas connue et pourrait varier dans le temps. Considérant la faible proportion des patients qui ont reçu un immunosuppresseur et les commentaires reçus des gastroentérologues sur la facilité d'accès aux médicaments biologiques, il est difficile d'estimer l'ampleur du changement de pratique que la modification des indications de paiement provoquerait chez les cliniciens qui prescrivent encore des immunosuppresseurs chez certains patients. Ainsi, les calculs sous-jacents aux estimations ci-dessous supposent que 100 % des patients passeraient directement à un traitement biologique, ce qui représente donc le coût maximal attendu. Les résultats sont présentés selon 3 durées moyennes théoriques de traitement aux immunosuppresseurs avant un changement de traitement.

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

Estimations budgétaires de la modification des indications reconnues pour le traitement des patients atteints de la maladie de Crohn modérée à grave ayant reçu un immunosuppresseur antérieurement

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT NET^a				
Nombre de patients	187	170	155	512 ^b
3 mois ^c	1,3 à 1,5 M\$	1,2 à 1,4 M\$	1,1 à 1,3 M\$	3,7 à 4,1 M\$
6 mois ^c	2,1 à 3,0 M\$	2,0 à 2,7 M\$	1,8 à 2,5 M\$	5,9 à 8,1 M\$
12 mois ^c	3,4 à 5,8 M\$	3,2 à 5,3 M\$	2,9 à 4,8 M\$	9,5 à 15,9 M\$

M : Millions.

a Incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

b Nombre total de personnes qui auront amorcé le traitement sur 3 ans. Cette analyse estime que la totalité des patients commencerait un médicament biologique au lieu de faire l'essai d'un immunosuppresseur, advenant la modification des indications reconnues pour le paiement.

c Durée moyenne théorique de traitement par immunosuppresseur avant un changement de traitement.

Ainsi, si la modification des indications reconnues entraîne l'arrêt total du recours aux immunosuppresseurs chez les nouveaux patients, un impact budgétaire net de 3,7 à 15,9 M\$ sur 3 ans est estimé. À noter que si la modification de l'indication reconnue pour le paiement n'entraîne aucun changement de la proportion de recours aux immunosuppresseurs ni de la durée d'un tel essai, l'impact budgétaire net pour la RAMQ est nul.

Patients n'ayant pas reçu d'immunosuppresseur antérieurement

Il s'agit de la majorité des patients, selon les cliniciens consultés, les données clinico-administratives et les données de la RAMQ. Ces patients peuvent, sous certaines conditions, obtenir directement un remboursement de la RAMQ en médicament d'exception ou dans le cadre de la mesure du patient d'exception. Toutefois, il semble que les PSP des fabricants pourraient financer plusieurs mois de traitement en attendant l'autorisation de paiement de la RAMQ. Le nombre de patients qui reçoivent des médicaments financés directement par les PSP, ainsi que la durée de ce paiement par les fabricants, n'est toutefois pas connu. Les calculs sous-jacents aux estimations ci-dessous supposent que 100 % des patients amorcent leur traitement financé par le biais d'un PSP. Cela représente donc les coûts additionnels maximaux que la RAMQ aurait à assumer, à supposer que les PSP des fabricants offrent actuellement du financement pour l'ensemble des patients en début de traitement et que la modification des indications reconnues mène à l'arrêt de cette pratique. Les résultats sont présentés selon 3 durées moyennes hypothétiques de traitement payées par les PSP des fabricants.

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

Estimations budgétaires de la modification des indications reconnues pour le traitement des patients atteints de la maladie de Crohn modérée à grave qui n’ont pas reçu d’immunosuppresseur antérieurement

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT NET^a				
Nombre de patients	711	714	718	2 143 ^b
1 mois ^c	3,3 M\$	3,4 M\$	3,5 M\$	10,2 M\$
3 mois ^c	5,1 à 6,0 M\$	5,2 à 6,1 M\$	5,4 à 6,1 M\$	15,7 à 18,2 M\$
6 mois ^c	8,3 à 11,9 M\$	8,5 à 12,0 M\$	8,7 à 12,0 M\$	25,4 à 35,9 M\$

M : Millions; PSP : Programme de soutien aux patients.

a Incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

b Nombre total de personnes qui auront amorcé le traitement sur 3 ans. Cette analyse tient compte du fait que la totalité des patients commencerait leur traitement remboursé par la RAMQ au lieu d’un PSP, advenant la modification des indications reconnues pour le paiement.

c Durée moyenne hypothétique de traitement payée par un PSP et qui serait désormais à la charge de la RAMQ.

Ainsi, si les PSP financent le coût des médicaments pour l’ensemble des patients à l’amorce d’un traitement et que la modification des indications reconnues entraîne l’arrêt de cette pratique, un impact budgétaire net de 10,2 à 35,9 M\$ sur 3 ans est estimé sur le budget de la RAMQ. Toutefois, notons que la modification des indications reconnues pour le paiement pourrait apporter peu de variation au nombre de patients et à la durée du paiement que les PSP prennent à leur charge. Ainsi, l’impact budgétaire net pour la RAMQ pourrait être plus faible que les estimations rapportées dans le tableau ci-dessus.

L’INESSS a donc estimé, avec les données disponibles, le potentiel impact budgétaire lié à la modification de l’indication de paiement. Toutefois, plusieurs limites empêchent de réaliser une analyse plus précise. Elles sont présentées ci-dessous.

- La proportion de patients qui commencent un traitement en recevant un financement par un PSP pendant plusieurs mois, comparativement à ceux qui amorcent un traitement directement remboursé par la RAMQ, est inconnue.
- Les statistiques sur le remboursement des médicaments par les PSP sont confidentielles.
- Les coûts de traitement sont difficiles à estimer en raison des multiples posologies et des limites des données disponibles. Un intervalle de coût considérant les doses minimales et maximales est donc mis de l’avant.

En conclusion, si un impact majeur est observé sur le recours aux immunosuppresseurs et les pratiques de financement des PSP par les fabricants, des coûts additionnels atteignant 52 M\$ sur 3 ans sont attendus. Toutefois, l’impact budgétaire net pourrait être plus faible que ces estimations si les cliniciens, qui prescrivent des immunosuppresseurs pour une minorité de patients, continuent leur pratique et que la modification des indications reconnues n’a qu’un faible impact sur le financement des médicaments par les PSP.

CONCLUSION SUR L’ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI

Il est recommandé au ministre de modifier les indications reconnues des traitements suivants inscrits sur les listes pour la maladie de Crohn modérée à grave : l’adalimumab, l’infliximab et le vedolizumab. Cet avis repose sur les éléments suivants :

- Les immunosuppresseurs, telles les thiopurines, ne sont pas recommandés en monothérapie pour l’induction de la rémission chez les adultes atteints de maladie de Crohn modérée ou grave, en

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

raison de leur long délai d'action et de leur efficacité jugée inférieure à celle d'autres agents par les cliniciens. Leur emploi retarderait le recours à un meilleur traitement, ce qui pourrait entraîner une progression de la maladie et des complications.

- Les immunosuppresseurs ont un profil d'innocuité jugé défavorable par les cliniciens, comparativement aux médicaments biologiques.
- L'exigence de l'usage préalable de corticostéroïdes alourdit les indications de paiement et leur gestion, sans favoriser un meilleur usage des agents biologiques.
- L'INESSS n'a pas réévalué l'efficacité des médicaments biologiques.
- Ces modifications des indications reconnues pour le paiement pourraient avoir un impact budgétaire significatif pour la RAMQ.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Les analyses économiques du présent avis reposent sur les prix de vente garantis soumis par les fabricants et ne tiennent pas compte d'ententes d'inscription confidentielles concernant les versions biosimilaires d'adalimumab et d'infliximab ainsi qu'Entyvio^{MC}.
- Au moment de l'envoi du présent avis, l'INESSS a été avisé de l'inscription d'une version biosimilaire de l'ustekinumab (Wezlana^{MC}), indiquée pour la maladie de Crohn, sur les listes des médicaments pour la mise à jour de mars 2024. La modification de l'indication reconnue proposée pour l'ustekinumab ci-dessous prend en compte l'indication reconnue pour le paiement de Wezlana^{MC} qui sera inscrite sur les listes en mars 2024. Notons que les calculs de coût de traitement par l'ustekinumab prennent en considération ceux du produit de référence (Stelara^{MC}), selon des posologies qui se réfèrent à la monographie de produit.

Ustekinumab

- ◆ pour le traitement des adultes atteints de la maladie de Crohn modérée à grave.

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

Lors d'une demande pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique.

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

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y, et coll.** AGA clinical practice guidelines on the management of moderate to severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2020;158(5):1450-61.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS 2022).** Pertinence de l'exigence d'un essai préalable avec un immunosuppresseur dans les indications de paiement des médicaments biologiques - gastroentérologie et dermatologie. Québec. Qc :INESSS;2022. Disponible à : www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Usage_optimal/INESSS_Immunosuppresseur_EC.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS 2023).** Agents biologiques – Colite ulcéreuse. Québec. Qc :INESSS;2023. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Mars_2023/Avis_e_t_EA_envoyé_le_27_février/Agents_biologiques_CU_2023_02.pdf
- **Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, et coll.** British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2019;68(Suppl 3): s1-s106.

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

- **Panaccione R, Steinhart AH, Bressler B, et coll.** Canadian Association of Gastroenterology clinical practice guideline for the management of luminal Crohn's disease. J Can Assoc Gastroenterol 2019;2(3):e1-e34.
- **Santé Canada.** Renseignements importants en matière d'innocuité approuvés par Santé Canada concernant IMURAN et PURINETHOL. Canada :Gouvernement du Canada;2014. Disponible à : <https://recalls-rappels.canada.ca/fr/avis-rappel/imuran-azathioprine-ou-purinethol-mercaptopurine-association-avec-type-cancer-du-sang>

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

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

Fabricant	Marque de commerce	Dénomination commune	Forme	Teneur	Recommandation	Listes/conditions/précisions
AbbVie	Rinvoq	upadacitinib	Co. L.A.	15 mg	Inscription – Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Ajouter une indication reconnue
AbbVie	Rinvoq	upadacitinib	Co. L.A.	30 mg	Inscription – Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Ajouter une indication reconnue
AbbVie	Rinvoq	upadacitinib	Co. L.A.	45 mg	Inscription – Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Ajouter une indication reconnue
AbbVie	Skyrizi	risankizumab	Sol.Inj.S.C. (mini-doseur)	150 mg/ml (2,4 ml)	Inscription – Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Ajouter une indication reconnue Ajouter une nouvelle teneur Ajouter une nouvelle forme
AbbVie	Skyrizi	risankizumab	Sol. Perf. I.V.	60 mg/ml (10 ml)	Inscription – Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Ajouter une indication reconnue Ajouter une nouvelle teneur Ajouter une nouvelle forme
Alexion	Ultomiris	ravulizumab	Sol. Perf. I.V.	10 mg/ml (30 ml)	Inscription – Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Accès aux tests compagnons Ajouter une indication reconnue
Alexion	Ultomiris	ravulizumab	Sol. Perf. I.V.	100 mg/ml (3 ml)	Inscription – Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Accès aux tests compagnons Ajouter une indication reconnue
Alexion	Ultomiris	ravulizumab	Sol. Perf. I.V.	100 mg/ml (11 ml)	Inscription – Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Accès aux tests compagnons Ajouter une indication reconnue
B.M.S.	Opdualag	nivolumab/relatlimab	Sol. Perf. I.V.	12 mg/ml - 4 mg/ml (20 ml)	Inscription – Avec conditions	Liste des médicaments- Établissements Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
Forus	Xpovio	sélinexor	Co.	20 mg	Refus d'inscription	Liste des médicaments- Établissements Valeur thérapeutique
Gilead	Trodely	sacituzumab govitecan	Pd. Perf. I.V.	180 mg	Inscription – Avec conditions	Liste des médicaments- Établissements Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Ajouter une indication reconnue

Fabricant	Marque de commerce	Dénomination commune	Forme	Teneur	Recommandation	Listes/conditions/précisions
Otsuka Can	Tavneos	avacopan	Caps.	10 mg	Refus d'inscription	Listes des médicaments Ensemble des aspects
Sandoz	Jubbonti	denosumab	Sol. Inj. S.C. (ser)	60 mg/ml (1 ml)	Inscription – Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
En lien avec les biologiques en M.C.						
Amgen	Wezlana	ustekinumab	Sol. Inj. S.C.	45 mg/0,5 ml	Modification d'une indication reconnue – Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
Amgen	Wezlana	ustekinumab	Sol. Inj. S.C. (ser)	45 mg/0,5 ml	Modification d'une indication reconnue – Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
Amgen	Wezlana	ustekinumab	Sol. Inj. S.C. (ser)	90 mg/1 ml	Modification d'une indication reconnue – Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
Amgen	Wezlana	ustekinumab	Sol. Perf. I.V.	5 mg/ml (26 ml)	Modification d'une indication reconnue – Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
Takeda	Entyvio	vedolizumab	Pd. Perf. I.V.	300 mg	Modification d'une indication reconnue – Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
Takeda	Entyvio	vedolizumab	Sol. Inj. S.C. (ser)	108 mg/0,68 ml	Modification d'une indication reconnue – Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
Takeda	Entyvio	vedolizumab	Sol. Inj. S.C.(stylo)	108 mg/0,68 ml	Modification d'une indication reconnue – Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
Varia	Adalimumab (versions biosimilaires)	adalimumab	Toutes formes	toutes les teneurs	Modification d'une indication reconnue – Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
Varia	Infliximab (versions biosimilaires)	infliximab	Pd. Perf. I.V.	100 mg	Modification d'une indication reconnue – Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique

