AVIS À LA MINISTRE

DE

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

AVIS TRANSMIS À LA MINISTRE EN JUIN 2020

Date de transmission à la ministre de la Santé et des Services sociaux :
8 juin 2020

Québec

Avis transmis à la ministre le 8 juin 2020

TABLE DES MATIÈRES

AVSOLA[MC] 4
POLYARTHRITE RHUMATOÏDE, SPONDYLITE ANKYLOSANTE, MALADIE DE CROHN, COLITE ULCÉREUSE, PSORIASIS EN PLAQUES ET ARTHRITE PSORIASIQUE *4*

BEOVU[MC] 15
DÉGÉNÉRESCENCE MACULAIRE LIÉE À L'ÂGE *15*

DUPIXENT[MC] 23
DERMATITE ATOPIQUE (ADOLESCENTS) *23*

KETOCAL[MC] ET KETOVIE[MC] 36
ÉPILEPSIE RÉFRACTAIRE *36*

RAPID RESPONSE[MC] GLUCO-MD 50
MESURE DE LA GLYCÉMIE *50*

RUXIENCE[MC] 52
LYMPHOME NON HODGKINIEN, LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE ET POLYARTHRITE RHUMATOÏDE *52*

RYBELSUS[MC] 59
DIABÈTE DE TYPE 2 ..... *59*

TRESIBA[MC] FLEXTOUCH[MC] 79
DIABÈTE *79*

ZIEXTENZO[MC] 92
NEUTROPÉNIE *92*

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

Annexe I : Tableau des avis de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux transmis à la ministre en juin 2020

Veuillez prendre note qu'en vertu de la Loi sur l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (RLRQ., chapitre I-13.03), l'INESSS doit publier les avis et recommandations qu'il formule à la ministre en vertu de l'article 5 de cette loi. Toutefois, l'INESSS est également soumis à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (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.

CONSEIL D'ADMINISTRATION DE L'INESSS

Président

M. Roger Paquet, consultant

Membres

Dr Howard Bergman, directeur département de médecine familiale, Centre universitaire de santé McGill

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

M. Nicolas Fernandez, membre patient/usager

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

Mme Michèle Laroche, gestionnaire retraité du réseau de la santé et des services sociaux

Mme Patricia Lefebvre, pharmacienne, directrice de la qualité, de la sécurité des patients et de la performance, Centre universitaire de santé McGill

Mme Pascale Lehoux, titulaire de la Chaire de l'Université de Montréal sur l'innovation responsable en santé

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

Dre Maryse Turcotte, directrice des services professionnels par intérim, CHU de Québec – Université Laval

Mme Helen-Maria Vasiliadis, professeure titulaire faculté de médecine et de science de la santé Université de Sherbrooke

Présidente

Dre Sylviane Forget, gastroentérologue pédiatre – Hôpital de Montréal pour enfants – Centre universitaire de santé McGill

Vice-président

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

Membres

Dr 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

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

Mme Justine Côté, pharmacienne, Hôpital de Montréal pour enfants – Centre universitaire de santé McGill

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

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

Dr 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

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

Mme Geneviève Giroux, pharmacienne en établissement de santé et pharmacienne communautaire

Mme Béatrice Godard, professeure titulaire, Département de médecine sociale et préventive, École de santé publique, Université de Montréal

Me Thérèse Leroux, professeure titulaire, Centre de recherche en droit public, 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

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

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

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

Membres citoyens

Mme Mélanie Gagnon

M. Claude Roy

Spécialité des autres experts consultés : dermatologie, endocrinologie, médecine interne, neurologie, nutrition et ophtalmologie.

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

AVSOLA[MC]

Polyarthrite rhumatoïde, spondylite ankylosante, maladie de Crohn, colite ulcéreuse, psoriasis en plaques et arthrite psoriasique

Avis transmis au ministre en juin 2020

Marque de commerce : Avsola
Dénomination commune : Infliximab
Fabricant : Amgen
Forme : Poudre pour perfusion intraveineuse
Teneur : 100 mg

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande à la ministre d'inscrire Avsola[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de la spondylite ankylosante, de la maladie de Crohn, de la colite ulcéreuse, du psoriasis en plaques et de l'arthrite psoriasique, si la condition suivante est respectée.

Condition

- Médicament d'exception.

Indications reconnues pour le paiement

- pour le traitement des adultes atteints de colite ulcéreuse modérée à grave toujours active malgré un traitement par les corticostéroïdes et les immunosuppresseurs à moins d'intolérance sérieuse ou de contreindication :

  - en présence d'un score Mayo de 6 à 12 points;
    et
  - en présence d'un sous-score endoscopique (du score Mayo) d'au moins 2 points.

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

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

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

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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.

- pour le traitement des adultes atteints de la maladie de Crohn intestinale modérée ou grave, toujours active malgré un traitement par les corticostéroïdes et les immunosuppresseurs, à moins d'intolérance importante ou de contre-indication aux corticostéroïdes. L'essai d'un immunosuppresseur doit avoir été d'au moins 8 semaines.

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

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

- pour le traitement des adultes atteints de la maladie de Crohn intestinale modérée ou grave, toujours active malgré un traitement par les corticostéroïdes, à moins d'intolérance importante ou de contre-indication aux corticostéroïdes, lorsque les immunosuppresseurs sont contre-indiqués, non tolérés ou qu'ils ont été inefficaces dans le passé lors d'un épisode similaire après un traitement combiné avec des corticostéroïdes.

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

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

- pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérée ou grave.

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

  - la personne doit avoir, avant le début du traitement, 8 articulations ou plus avec synovite active, et l'un des 5 éléments suivants :
    - un facteur rhumatoïde positif;
    - des érosions au plan radiologique;
    - un score supérieur à 1 au questionnaire d'évaluation de l'état de santé (HAQ);
    - une élévation de la valeur de la protéine C-réactive;
    - une augmentation de la vitesse de sédimentation;

    et
  - la maladie doit être toujours active malgré un traitement avec 2 agents de rémission de la maladie, utilisés en concomitance ou non, pendant au moins 3 mois chacun. À moins d'intolérance ou de contre-indication sérieuses, l'un des 2 agents doit être :
    - le méthotrexate à la dose de 20 mg ou plus par semaine.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 5 mois.

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

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

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

Les autorisations pour l'infliximab sont données à raison de 3 mg/kg pour 3 doses avec la possibilité d'augmenter la dose à 5 mg/kg après 3 doses ou à la 14e semaine.

♦ pour le traitement des personnes souffrant de spondylite ankylosante modérée ou grave, dont le score au BASDAI est ≥ 4 sur une échelle de 0 à 10, chez qui l'usage séquentiel de 2 anti-inflammatoires non stéroïdiens à dose optimale pour une période de 3 mois chacun n'a pas permis un bon contrôle de la maladie, à moins de contre-indication :

- Lors de la demande initiale, le médecin doit fournir les éléments suivants :
  - le score au BASDAI;
  - le degré d'atteinte fonctionnelle selon le BASFI (échelle de 0 à 10).

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

- Lors d'une demande pour la poursuite du traitement, le médecin doit fournir les données qui permettent de démontrer les effets bénéfiques du traitement soit :
  - une diminution de 2,2 points ou de 50 % sur l'échelle BASDAI à partir du score prétraitement;
    ou
  - une diminution de 1,5 point ou de 43 % sur l'échelle BASFI;
    ou
  - un retour au travail.

Les demandes de poursuite de traitement seront autorisées pour des périodes maximales de 12 mois.

Les autorisations pour l'infliximab sont données pour un maximum de 5 mg/kg aux semaines 0, 2, 6, puis aux 6 à 8 semaines.

♦ pour le traitement de l'arthrite psoriasique modérée ou grave de forme 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).

- lorsqu'un traitement avec un anti-TNFα figurant dans la présente annexe pour le traitement de cette maladie n'a pas permis un contrôle optimal de la maladie ou n'a pas été toléré. Celui-ci doit avoir été utilisé dans le respect des indications qui lui sont reconnues dans cette annexe pour cette pathologie.

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

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

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

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

Pour l'arthrite psoriasique de forme rhumatoïde, les autorisations pour l'infliximab sont données pour un maximum de 5 mg/kg aux semaines 0, 2, 6 puis aux 6 à 8 semaines.

♦ pour le traitement de l'arthrite psoriasique modérée ou grave, de forme autre que rhumatoïde :

- lorsqu'un traitement avec un anti-TNFα figurant dans la présente annexe pour le traitement de cette maladie n'a pas permis un contrôle optimal de la maladie ou n'a pas été toléré. Celui-ci doit avoir été utilisé dans le respect des indications qui lui sont reconnues dans cette annexe pour cette pathologie.

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

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

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

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

Les autorisations pour l'infliximab sont données pour un maximum de 5 mg/kg aux semaines 0, 2, 6 puis aux 6 à 8 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).

- pour le traitement des personnes atteintes d'une forme grave de psoriasis en plaques chronique :

  - en présence d'un score égal ou supérieur à 15 sur l'échelle de sévérité du psoriasis (PASI) ou de plaques importantes au niveau du visage, de la paume des mains, de la plante des pieds ou de la région génitale;
    et
  - en présence d'un score égal ou supérieur à 15 au questionnaire d'évaluation de la qualité de vie (DLQI);
    et
  - lorsqu'un traitement de photothérapie de 30 séances ou plus pendant 3 mois n'a pas permis un contrôle optimal de la maladie, à moins que ce traitement soit contre-indiqué, ne soit pas toléré, ne soit pas accessible ou qu'un traitement de 12 séances ou plus pendant 1 mois n'ait pas procuré d'amélioration significative des lésions;
    et
  - lorsqu'un traitement avec 2 agents de rémission, utilisés en concomitance ou non, pendant au moins 3 mois chacun n'a pas permis un contrôle optimal de la maladie. À moins d'intolérance ou de contre-indication sérieuses, ces 2 agents doivent être :
    - le méthotrexate à la dose de 15 mg ou plus par semaine;
      ou
    - la cyclosporine à la dose de 3 mg/kg ou plus par jour;
      ou
    - l'acitrétine à la dose de 25 mg ou plus par jour.

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

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

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

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

  Les autorisations pour l'infliximab sont données pour un maximum de 5 mg/kg aux semaines 0, 2, 6 puis aux 8 semaines.

- pour le traitement des enfants atteints de la maladie de Crohn intestinale modérée ou grave, toujours active malgré un traitement par les corticostéroïdes et les immunosuppresseurs, à moins

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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'intolérance importante ou de contre-indication aux corticostéroïdes. L'essai d'un immunosuppresseur doit avoir été d'au moins 8 semaines.

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

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

- pour le traitement des enfants atteints de la maladie de Crohn intestinale modérée ou grave, toujours active malgré un traitement par les corticostéroïdes, à moins d'intolérance importante ou de contre-indication aux corticostéroïdes, lorsque les immunosuppresseurs sont contre-indiqués, non tolérés ou qu'ils ont été inefficaces dans le passé lors d'un épisode similaire après un traitement combiné avec des corticostéroïdes.

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

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

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Avsola[MC] est un médicament biosimilaire de l'infliximab, dont le produit de référence est Remicade[MC]. C'est un anticorps monoclonal chimérique IgG1κ qui se lie de façon spécifique au facteur de nécrose tumorale alpha (TNFα), une cytokine pro-inflammatoire, et la neutralise en agissant sur le système immunitaire. Avsola[MC] se présente sous forme de fiole pour perfusion intraveineuse. Il est notamment approuvé par Santé Canada pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de la spondylite ankylosante, de l'arthrite psoriasique, du psoriasis en plaques, de la colite ulcéreuse chez l'adulte, de la maladie de Crohn chez l'adulte et chez l'enfant. Remicade[MC] est inscrit sur les listes à certaines conditions pour ces indications, sauf pour le traitement de la colite ulcéreuse. Deux autres biosimilaires sont inscrits sur les listes à la section des médicaments d'exception, soit Renflexis[MC] et Inflectra[MC]. Tous deux sont inscrits pour le traitement des conditions chez l'adulte, mais seul Renflexis[MC] est inscrit pour le traitement des enfants atteints de la maladie de Crohn. Il s'agit de la première demande d'évaluation d'Avsola[MC] par l'INESSS pour ces indications.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

En accord avec le processus d'évaluation des médicaments biosimilaires mis en place par l'INESSS en avril 2018, l'appréciation de la valeur thérapeutique d'un biosimilaire s'appuie sur l'avis de conformité émis par Santé Canada. Pour le présent dossier, cet avis a été émis le 12 mars 2020. Il vient confirmer qu'Avsola[MC] et Remicade[MC] sont similaires sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence

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

cliniquement significative entre les deux produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité. Le critère de la valeur thérapeutique d'Avsola[MC] est donc satisfait.

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

Le prix de vente garanti d'une fiole d'Avsola[MC] contenant 100 mg d'infliximab est de 493 $. Ce prix est identique à celui de Renflexis[MC], mais inférieur à celui d'Inflectra[MC] (525 $) et de Remicade[MC] (940 $). Notons toutefois que pour ces deux derniers, la RAMQ applique la mesure du prix le plus bas.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts non publiée. Elle a pour objectif de comparer Avsola[MC] à Inflectra[MC] et Renflexis[MC] sur la base de l'hypothèse d'une efficacité et d'une innocuité similaires. Le fabricant estime qu'Avsola[MC] a un coût de traitement annuel ([redacted] à [redacted] $ pour la première année et [redacted] à [redacted] $ pour les années subséquentes) [redacted] à celui d'Inflectra[MC] et de Renflexis[MC] pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de la spondylite ankylosante, de la maladie de Crohn, de la colite ulcéreuse, du psoriasis en plaques et de l'arthrite psoriasique.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est justifiée puisque rien ne porte à croire que les diverses formulations d'infliximab puissent avoir une efficacité et une innocuité différentielles. Une modification a toutefois été apportée concernant les comparateurs afin d'y inclure Remicade[MC], puisque ce dernier est également inscrit sur les listes. Ainsi, pour le traitement des différentes indications ciblées dans la présente évaluation, il appert qu'Avsola[MC] a un coût de traitement identique à celui d'Inflectra[MC], de Renflexis[MC] et de Remicade[MC].

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

Il importe de mentionner que les résultats de l'étude d'équivalence (Genovese 2020), effectuée sur des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde d'intensité modérée à grave, montrent que la réponse clinique et les profils d'innocuité et d'immunogénicité observés chez les patients traités avec le produit de référence sont semblables à ceux obtenus chez les patients ayant transféré du produit de référence à Avsola[MC].

Le fabricant d'Avsola[MC] finance l'accès à un réseau de cliniques de perfusion privées étant donné que l'infliximab doit être administré par perfusion intraveineuse et nécessite une surveillance étroite en raison du potentiel d'effets indésirables graves lors de son administration. Ce réseau regroupe des cliniques situées partout au Canada. Ainsi, une hausse du nombre de demandes de perfusion dans le réseau public n'est pas attendue.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant à évaluer l'impact de l'inscription d'Avsola[MC] sur le budget de la RAMQ pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de la spondylite ankylosante, de la maladie de Crohn, de la colite ulcéreuse, du psoriasis en plaques et de l'arthrite psoriasique. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques provenant d'une évaluation antérieure de l'INESSS, à laquelle des projections et des parts de marché ont été appliquées, ce qui permet

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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'estimer le nombre de patients admissibles et amorçant un traitement par Avsola[MC]. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Patients admissibles	Patients naïfs	Patients naïfs
Nombre de personnes à traiter (3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	s. o.
Nombre d'ordonnances standardisées ciblées (3 ans)[a]	s. o.	26 103, 91 396 et 160 626
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché d'Avsola[MC] (3 ans) Colite ulcéreuse Autres indications	 [redacted] %, [redacted] % et [redacted] % [redacted] %, [redacted] % et [redacted] %	 33 % 3,3 %
Provenance des parts de marché	Inflectra[MC] et Renflexis[MC]	Inflectra[MC], Renflexis[MC] et Remicade[MC]
COÛT DES TRAITEMENTS[b,c]		
Coût annuel moyen par patient[d] Année 1 Années subséquentes	 [redacted] $ [redacted] $	 s. o. s. o.
Coût par ordonnance Polyarthrite rhumatoïde Maladie de Crohn (enfants) Autres indications	 s. o. s. o. s. o.	 1 206 $ 1 059 $ 2 004 $

s. o. : Sans objet.

a Nombre d'ordonnances chez les patients nouvellement traités à l'infliximab, estimé à partir d'une projection des données de facturation de la RAMQ.

b Ces coûts, qui incluent ceux des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste, sont estimés pour un adulte d'un poids moyen de 76 kg ou d'un enfant d'un poids moyen de 40 kg.

c Le coût de traitement est identique entre les formulations d'infliximab.

d Ce coût représente le coût moyen de traitement, toutes indications confondues.

Selon le fabricant, [redacted] est à prévoir sur le budget de la RAMQ.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, il a modifié un ensemble d'hypothèses. Celles ayant le plus d'effet sur les résultats, bien que modeste, sont les suivantes :

- Patients admissibles : Le fabricant se base sur une évaluation antérieure réalisée par l'INESSS afin d'établir la population admissible, indépendamment de l'indication. À cela, il applique ses parts de marché puis un coût moyen de traitement. Or, des statistiques de facturation récentes sont disponibles, ce qui permet d'estimer le nombre d'ordonnances standardisées pour chacune des indications spécifiquement puis d'appliquer leurs coûts respectifs dans le but d'estimer l'impact budgétaire plus précisément. Étant donné le coût identique des comparateurs, ce changement a une incidence uniquement sur le nombre d'ordonnances.
- Parts de marché : Le fabricant suppose que les parts de marché proviendraient uniquement des biosimilaires actuellement sur le marché. Or, puisqu'il est toujours inscrit, Remicade[MC] doit également être considéré; ce dernier possède la majorité des parts de marché chez les patients naïfs à l'infliximab, à l'exception de la colite ulcéreuse dont il ne possède pas l'indication. Puisqu'il

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

est supposé que l'ajout d'un troisième biosimilaire ne changerait pas le rapport des parts de marché entre le novateur et les biosimilaires, les parts de marché proviendraient préférentiellement des biosimilaires. Étant donné le coût identique des comparateurs, ce changement a une incidence uniquement sur le nombre d'ordonnances.

Impacts budgétaires de l'inscription d'Avsola[MC] sur la *Liste des médicaments* pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de la spondylite ankylosante, de la maladie de Crohn, de la colite ulcéreuse, du psoriasis en plaques et de l'arthrite psoriasique (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ[a]	3 043 900 $	10 638 289 $	16 809 144 $	30 491 333 $
Nombre d'ordonnances	1 660	5 789	9 161	16 610
IMPACT NET[b]				
RAMQ	0 $	0 $	0 $	0 $

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

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, aucune incidence n'est attendue sur le budget de la RAMQ dans les trois premières années suivant l'inscription d'Avsola[MC] pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de la spondylite ankylosante, de la maladie de Crohn, de la colite ulcéreuse, du psoriasis en plaques et de l'arthrite psoriasique. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 16 610 ordonnances seraient remboursées au cours de ces années.

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 qu'Avsola[MC] et Remicade[MC] sont similaires sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les deux produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité.
- Avsola[MC] est jugé efficient pour les indications demandées.
- Aucune incidence n'est attendue sur le budget de la RAMQ.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- À partir des analyses économiques, chaque réduction de 1 % du prix d'Avsola[MC] génère des économies de 179 180 $ sur trois ans.
- Les analyses économiques du présent avis reposent sur les prix de vente garantis d'Inflectra[MC], de Renflexis[MC] et de Remicade[MC] et ne tiennent pas compte d'ententes d'inscription confidentielles. Un rabais ou une ristourne sur ces derniers rendraient Avsola[MC] non efficient et aurait pour effet de générer des coûts additionnels sur le budget de la RAMQ.
- En février 2020, l'INESSS a transmis à la ministre une recommandation pour la modification des indications reconnues sur les listes des médicaments des agents biologiques indiqués pour le traitement du psoriasis en plaques, dont l'infliximab. Il avait été recommandé de modifier l'indication de paiement afin d'élargir l'accès aux patients atteints de la forme modérée de psoriasis en plaques. Advenant que la modification de son indication de paiement soit acceptée, celle d'Avsola[MC] devrait également être modifiée. L'indication deviendrait alors la suivante :

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 le traitement des personnes atteintes d'une forme **modérée à grave** de psoriasis en plaques chronique :

- en présence d'un score égal ou supérieur à ~~15~~ **12** sur l'échelle de sévérité du psoriasis (PASI) **et d'une atteinte corporelle d'au moins 10 %**, ou de plaques importantes au niveau du visage, de la paume des mains, de la plante des pieds ou de la région génitale;
  et
- ~~en présence d'un score égal ou supérieur à 15 au questionnaire d'évaluation de la qualité de vie (DLQI);~~
  ~~et~~
- lorsqu'un traitement de photothérapie de 30 séances ou plus pendant 3 mois n'a pas permis un contrôle optimal de la maladie, à moins que ce traitement soit contre-indiqué, ne soit pas toléré, ne soit pas accessible ou qu'un traitement de 12 séances ou plus pendant 1 mois n'ait pas procuré d'amélioration significative des lésions;
  et
- lorsqu'un traitement avec 2 agents de rémission, utilisés en concomitance ou non, pendant au moins 3 mois chacun n'a pas permis un contrôle optimal de la maladie. À moins d'intolérance ou de contre-indication sérieuses, ces 2 agents doivent être :
  - le méthotrexate à la dose de 15 mg ou plus par semaine;
    ou
  - la cyclosporine à la dose de 3 mg/kg ou plus par jour;
    ou
  - l'acitrétine à la dose de 25 mg ou plus par jour.

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

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

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

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

Les autorisations pour l'infliximab sont données pour un maximum de 5 mg/kg aux semaines 0, 2, 6 puis aux 8 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).

- Advenant cette modification de l'indication reconnue de Remicade[MC], Renflexis[MC] et Inflectra[MC] pour le traitement du psoriasis en plaques, et par ricochet de celle d'Avsola[MC], les conclusions économiques de la présente évaluation ne seraient pas modifiées.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Genovese MC, Sanchez-Burson J, Oh M, et coll.** Comparative clinical efficacy and safety of the proposed biosimilar ABP 710 with infliximab reference product in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther [En ligne. Page consultée le 6 avril 2020] : DOI : 10.1186/s13075-020-2142-1.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Renflexis[MC] - Polyarthrite rhumatoïde, spondylite ankylosante, arthrite psoriasique, psoriasis en plaques, colite ulcéreuse et maladie de Crohn. Québec, Qc INESSS;2018: Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juin_2018/Renflexis_2018_05.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Agents biologiques - Psoriasis en plaques. Québec, Qc INESSS;2020: Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Mars_2020/Agents_biologiques_2020_02.pdf

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

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

BEOVU[MC]

Dégénérescence maculaire liée à l'âge

Avis transmis au ministre en juin 2020

Marque de commerce : Beovu
Dénomination commune : Brolucizumab
Fabricant : Novartis
Forme : Solution injectable (seringue)
Teneur : 120 mg/ml (0,165 ml)

Refus d'inscription

RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande à la ministre de ne pas inscrire Beovu[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de la forme néovasculaire de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), car sa valeur thérapeutique n'est pas reconnue.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le brolucizumab est un fragment d'anticorps monoclonal humanisé de type Fv à chaîne unique. Il s'agit d'un inhibiteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire humanisé. Il se lie aux isoformes du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire de type A (VEGF-A), ce qui empêche le VEGF-A de se lier à ses récepteurs VEGFR-1 et VEGFR-2. Des taux accrus de signalisation par la voie du VEGF-A sont associés à une angiogenèse oculaire pathologique et à un œdème rétinien. L'inhibition de la liaison du VEGF-A par le brolucizumab supprime la prolifération des cellules endothéliales in vitro, atténue la néovascularisation et réduit la perméabilité vasculaire. Il est indiqué « pour le traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) ». Il s'agit de la première évaluation de Beovu[MC] par l'INESSS, évaluation commencée avant l'octroi de l'avis de conformité.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

La DMLA est une maladie oculaire dégénérative de la macula. Cette zone de la rétine est responsable de la vision fine et de la perception des détails, celle qui permet de lire ou de distinguer les traits d'un visage. Il s'agit de la principale cause de cécité chez les personnes de 50 ans ou plus dans les pays industrialisés (Jager 2008). On observe principalement deux formes de DMLA, la sèche ou atrophique, et l'humide ou néovasculaire. La forme néovasculaire de la DMLA (« DMLA humide ») est la moins fréquente. Elle compte pour environ 15 % des cas de DMLA, mais c'est la forme dont les symptômes progressent le plus rapidement. Elle est responsable d'environ 80 % des cas de perte visuelle grave ou de cécité légale résultant de la DMLA (Jager 2008). La prévalence des cas sévères de DMLA humide dans les pays développés se situe entre 1,2 % et 1,7 % (Cruess 2012).

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

La forme humide est caractérisée par une néovascularisation choroïdienne (NVC) pathologique. Un écoulement de sang et de liquide provenant de la NVC peut entraîner un épaississement ou un œdème de la rétine ou une hémorragie sous-rétinienne ou intrarétinienne causant une perte d'acuité visuelle. Au départ, les symptômes sont souvent subtils, car la maladie commence dans un œil, même si elle finit généralement par affecter les deux yeux. Les personnes deviennent progressivement incapables de reconnaître un visage et de conduire une voiture, mais elles peuvent continuer de marcher. L'évaluation des distances et des hauteurs peut être altérée. L'usage des escaliers peut donc devenir ardu. Une vision embrouillée, l'apparition intermittente de lumière blanche et une image distordue font aussi partie des symptômes.

L'amélioration ou le maintien de l'acuité visuelle est l'objectif principal du traitement de la DMLA humide, et la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) constitue le paramètre de choix pour l'évaluer. En effet, elle capte mieux la fonction maculaire que la plupart des autres tests, car même de petits changements dans son amplitude peuvent refléter une amélioration ou une détérioration de la fonction visuelle. Une différence minimale cliniquement importante (DMCI) de 10 à 15 lettres pour la MAVC a déjà été considérée (ACMTS 2015). Cependant, des experts et certains auteurs considèrent une DMCI moindre (Ciulla 2017).

Le principal traitement pour tenter d'améliorer la vision ou pour contrôler la progression de la maladie consiste à injecter un anti-VEGF dans le corps vitré (Cruess 2012). L'aflibercept (Eylea[MC]) ainsi que le ranibizumab (Lucentis[MC]) sont des anti-VEGF inscrits sur les listes des médicaments, selon certaines conditions. Le bevacizumab (Avastin[MC]), un autre anti-VEGF, est également utilisé hors indication. Malheureusement, une étude (Maguire 2016) a montré que pour le ranibizumab et le bevacizumab, l'effet sur la MAVC semble atteindre un plateau à la deuxième année et s'estompe graduellement à partir de la troisième. La thérapie photodynamique est une alternative pour les patients qui ne peuvent recevoir un anti-VEGF ou pour ceux qui, atteints de lésions exsudatives chroniques, ont conservé la vision dans un œil et sont peu susceptibles d'atteindre une vision de lecture dans le deuxième œil (Arroyo 2018).

Besoin de santé

L'utilisation des traitements anti-VEGF a considérablement amélioré les résultats quant à la préservation de la vision chez les patients atteints de la forme humide. Toutefois, il existe toujours un besoin de santé pour des traitements plus efficaces, tant pour un début d'action rapide que pour un effet à long terme sur l'acuité visuelle. Sont aussi souhaitables des traitements qui nécessitent une fréquence d'injections réduite et qui ont le moins d'impact négatif sur la qualité de vie des patients au profil d'innocuité favorable.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, celle de Dugel (2020), qui rapporte les résultats des études principales HAWK et HARRIER, a été retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. À celle-ci s'ajoute une affiche présentant les données à 96 semaines de ces études (Singh 2019). L'INESSS a aussi considéré des données d'innocuité du brolucizumab liées à des vasculites occlusives rétiniennes (Sharma 2020, ASRS 2020, Novartis avril 2020).

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

Les études HAWK et HARRIER sont des essais de non-infériorité, de phase III, multicentriques, à répartition aléatoire à double insu, qui ont pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du brolucizumab à celles de l'aflibercept pour le traitement de la DMLA humide. Les études HAWK et HARRIER ont été réalisées respectivement sur 1 082 et 743 personnes âgées de 50 ans ou plus, atteintes de DMLA humide. Les personnes admissibles devaient notamment présenter une MAVC entre 78 et 23 lettres inclusivement selon l'ETDRS et des lésions actives de NVC secondaires à la DMLA qui affectent le sous-champ central. Par ailleurs, la superficie de la NVC devait représenter plus de 50 % de la superficie totale de la lésion. De plus, la présence de liquide intrarétinien ou sous-rétinien affectant le sous-champ central devait être confirmée. Les personnes ayant reçu à tout moment un traitement pour la DMLA humide dans l'œil étudié ont notamment été exclues. Les patients de l'étude HAWK ont été répartis pour recevoir par injection intravitréenne, pendant 96 semaines, soit :

- 3 mg de brolucizumab aux semaines 0, 4 et 8, puis toutes les 12 semaines avec possibilité de réduire l'intervalle entre les injections aux 8 semaines;
- 6 mg de brolucizumab aux semaines 0, 4 et 8, puis toutes les 12 semaines avec possibilité de réduire l'intervalle entre les injections aux 8 semaines;
- 2 mg d'aflibercept aux semaines 0, 4 et 8, puis toutes les 8 semaines.

Les patients de l'étude HARRIER, quant à eux, ont été répartis pour recevoir 6 mg de brolucizumab ou 2 mg d'aflibercept selon les mêmes fréquences d'administration que l'étude HAWK. Le choix de l'intervalle entre les injections de brolucizumab était de la responsabilité des médecins traitants et devait se baser sur l'évolution de l'acuité visuelle et des paramètres anatomiques. Il est à noter qu'une fois la fréquence des injections augmentée, le devis ne prévoyait pas la possibilité de revenir à une injection toutes les 12 semaines.

Le paramètre d'évaluation principal est la MAVC à 48 semaines. Le critère de non-infériorité est satisfait lorsque la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) de la différence de la MAVC entre les groupes est supérieure à -4 lettres. Si la non-infériorité était démontrée dans l'étude HARRIER, des analyses de supériorité étaient prévues pour l'étude HAWK. Les principaux résultats sur l'efficacité, selon l'analyse sur la population en intention de traitement (ITT), sont présentés dans le tableau suivant. Il est à noter que seuls les résultats des groupes brolucizumab 6 mg ont été retenus comme il s'agit de la dose recommandée de la monographie (Novartis mars 2020).

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

Principaux résultats d'efficacité à 48 semaines des études HAWK et HARRIER (Dugel 2020)

Paramètre d'efficacité	Brolucizumab 6 mg	Aflibercept 2 mg	Différence[a] (IC95 %) Valeur p[b]
ÉTUDE HAWK	**n = 360**	**n = 360**	s. o.
Variation moyenne de la MAVC[c,d] (lettres)	6,6	6,8	-0,2 (-2,1 à 1,8) p < 0,001
ÉTUDE HARRIER	**n = 370**	**n = 369**	s. o.
Variation moyenne de la MAVC[c,d] (lettres)	6,9	7,6	-0,7 (-2,4 à 1,0) p < 0,001

IC 95 % : Intervalle de confiance à 95 %; MAVC : Meilleure acuité visuelle corrigée; s. o. : Sans objet.

a Différence de la moyenne des moindres carrés entre les groupes.

b Valeur p s'appliquant à l'hypothèse de non-infériorité pour un test bilatéral fixée à 0,05 avec une marge de non-infériorité de 4 lettres.

c L'analyse statistique des données manquantes est fondée sur le report prospectif de la dernière observation (last observation carried forward, LOCF).

d Meilleure acuité visuelle corrigée selon l'échelle *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS). Plus le score est élevé, et moins la maladie est sévère.

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

- Ces études sont de bonne qualité méthodologique. Les études incluent un nombre important de sujets. Les patients sont bien répartis entre les groupes.
- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont jugés adéquats. Les caractéristiques de base des patients sont bien détaillées. Néanmoins, il aurait été souhaitable de connaître la proportion de fumeurs et de diabétiques. L'âge moyen des patients est d'environ 76 ans. Ces derniers sont majoritairement des femmes (environ 60 %). Par ailleurs, les patients inclus sont majoritairement caucasiens. La MAVC initiale est d'environ 61 lettres. La chronicité de la maladie semble globalement similaire entre les groupes (FDA 2019).
- Comme il s'agit d'une étude de non-infériorité, les analyses sur la population *per protocole* auraient dû être priorisées.
- L'aflibercept est un comparateur pertinent représentant la pratique clinique actuelle.
- La marge de non-infériorité de quatre lettres est jugée acceptable.
- La représentativité de la population à l'étude par rapport à la population à traiter au Québec est adéquate. Cependant, les régimes posologiques utilisés au Québec pour les anti-VEGF semblent de plus en plus basés sur la stratégie posologique « *Treat-and-extend »,* qui vise à allonger les intervalles entre les injections selon la réponse de la maladie au traitement, ce qui n'est pas le cas dans l'étude.
- Les injections de brolucizumab pouvaient être administrées toutes les 12 semaines à partir de la semaine 8, ce qui n'était pas possible pour celles d'aflibercept. Pourtant, cette posologie apparait à la monographie d'Eylea[MC] (Bayer 2019) et elle est utilisée en pratique.
- La MAVC est un paramètre jugé adéquat dans le contexte du traitement de la DMLA humide, car l'objectif principal du traitement est l'amélioration ou la préservation de l'acuité visuelle.
- La décision de ne pas inclure la MAVC dans les analyses de supériorité représente une limite importante. En effet, bien que certains paramètres anatomiques comme l'épaisseur du sous-champ central (*central subfield thickness*, CST) soient utilisés dans le suivi de la maladie, ceux-ci demeurent des paramètres intermédiaires. Par ailleurs, la DMCI pour ces paramètres anatomiques est inconnue.

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

Les résultats des études HAWK et HARRIER démontrent que l'efficacité du brolucizumab est non inférieure à celle de l'aflibercept pour le traitement de la DMLA humide. Les résultats de l'affiche de Singh montrent que la différence de la variation de MAVC entre les groupes reste stable jusqu'à 96 semaines. Par ailleurs, une réduction de la CST a été observée chez les patients traités au brolucizumab par rapport à ceux traités à l'aflibercept. Bien que les résultats montrent une réduction statistiquement significative de la CST avec le brolucizumab par rapport à l'aflibercept à 48 semaines, il est difficile de statuer sur la signification clinique de ces résultats puisque la DMCI est inconnue et que les différences ne semblent pas se traduire par un gain sur l'acuité visuelle. Par ailleurs, considérant le biais induit par le protocole qui prévoyait l'ajustement de la fréquence des injections seulement pour le brolucizumab, il est impossible de tirer des conclusions sur la fréquence des injections du brolucizumab comparativement à l'aflibercept. Finalement, le fait que la MAIC soit exclue des analyses de supériorité est une limite majeure à la reconnaissance de la supériorité du brolucizumab comparativement à l'aflibercept pour le traitement de la DMLA humide.

Innocuité

Le profil d'innocuité durant la période de 48 semaines paraît similaire dans l'ensemble pour les deux traitements, à l'exception de la fréquence d'inflammation intraoculaire qui est de 4 et 1 % respectivement chez les patients traités au brolucizumab et ceux qui le sont à l'aflibercept (Novartis mars 2020). Il est à noter que les résultats d'innocuité des études ne présentent aucune analyse statistique comparative.

Données d'innocuité après la commercialisation

Bien qu'il ne soit pas survenu au cours des études HAWK et HARRIER, un effet indésirable rare et grave a été observé durant les suivis après la commercialisation. Il s'agit de la vasculite occlusive rétinienne, avec ou sans inflammation intraoculaire, pouvant entraîner une perte de vision irréversible. Ce signal d'innocuité a été relevé par l'*American Society of Retina Specialists* (ASRS) (2020) durant le suivi après la commercialisation du brolucizumab aux États-Unis entre octobre 2019 et le début de l'année 2020. La publication de Sharma (2020) rapporte certains détails de ces cas de vasculites. En effet, 14 cas de vasculites sont rapportés, dont 11 cas désignés comme des vasculites occlusives rétiniennes. Ces cas seraient survenus durant une période pendant laquelle environ 46 000 doses de brolucizumab furent injectées. Ce signal d'innocuité rare a été confirmé par un comité indépendant et le fabricant, le 8 avril 2020 (Novartis avril 2020). Une mise à jour des informations à l'intention des prescripteurs, de concert avec les agences réglementaires, et un consentement additionnel pour les patients recevant le brolucizumab dans un contexte d'étude sont notamment prévus. Au stade actuel, seuls les événements rapportés spontanément et volontairement sont connus, ce qui implique que les données actuelles sont potentiellement incomplètes et pourraient être associées à une sous-déclaration. Ainsi, l'incidence exacte de cet effet indésirable grave n'est actuellement pas connue.

Perspective du patient

Pendant l'évaluation du brolucizumab, l'INESSS a reçu une lettre de l'Association québécoise de la dégénérescence maculaire (AQDM). Cette association désire partager ses préoccupations en lien avec les traitements pour la DMLA. La principale inquiétude mentionnée est l'innocuité des traitements, suivie de la fréquence rapprochée des injections et des inconvénients financiers aussi bien qu'organisationnels associés aux déplacements à l'hôpital ou à la clinique ophtalmologique. De plus, les patients sont pour la plupart âgés, atteints de comorbidités et nécessitent la présence d'un accompagnateur, ce qui complique

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

leurs déplacements. La possibilité de recevoir les injections de brolucizumab tous les trois mois représenterait un avantage indéniable.

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

En considérant le risque potentiel d'atrophie rétinienne, le risque inhérent à la technique d'injection intravitréenne ainsi que les coûts associés aux traitements et à l'intervention, la stratégie posologique « *Treat-and-extend* » a été mise de l'avant. Celle-ci consiste à débuter par la phase d'induction (une injection à chaque mois durant trois mois) afin de stopper l'évolution de la maladie, puis à espacer graduellement les injections selon l'évolution de la maladie. L'allongement des intervalles entre les injections se fait généralement par intervalle de deux semaines jusqu'à ce que le patient reçoive une injection environ tous les trois mois. Il est à noter que cette posologie ne convient pas à tous : certains patients requièrent des injections chaque mois, alors que d'autres ont besoin d'injections à des intervalles encore plus étendus.

Quant à la fréquence des inflammations intraoculaires, qui semble plus élevée avec le brolucizumab qu'avec l'aflibercept, bien qu'elles soient généralement traitées avec succès par des anti-inflammatoires ophtalmiques, elles apportent leur lot d'inquiétude, car elles exigent souvent un changement d'anti-VEFG et représentent, dans de rares cas, les signes précurseurs d'effets indésirables sévères tels qu'une endophtalmie.

En se basant sur les informations fournies par le fabricant (Novartis avril 2020), les cliniciens consultés estiment que l'incidence de vasculites occlusives semble relativement faible et que l'incidence de l'ensemble des complications entraînant une perte de vision semble assez similaire entre le brolucizumab et les anti-VEGF inscrits, toutes causes confondues. Néanmoins, ils considèrent que le récent signal d'innocuité de vasculites occlusives est préoccupant, malgré une incidence faible. En effet, les vasculites occlusives rétiniennes entraînent le plus souvent des pertes de visions irréversibles et, contrairement à certaines autres complications sévères associées aux anti-VEFG, il s'agit de conditions imprévisibles et très difficiles à contrecarrer lorsque les symptômes se déclarent. Par conséquent, tant qu'il ne sera pas possible d'identifier un dénominateur commun qui permettrait de distinguer les patients risquant de développer une vasculite occlusive rétinienne, le rapport des risques et des bénéfices, en l'absence de confirmation d'un gain incrémental sur l'acuité visuelle cliniquement significatif, ne semble pas en faveur du brolucizumab par rapport aux autres anti-VEGF.

Il y a une proportion de patients dont la maladie ne répond pas bien aux traitements disponibles. En effet, environ 25 % ont une réponse insatisfaisante aux anti-VEFG disponibles, ce qui entraîne une baisse de l'acuité visuelle malgré une fréquence d'injections mensuelle. Le rapport des risques et des bénéfices de l'usage du brolucizumab pourrait s'avérer acceptable chez ces patients; toutefois, aucune donnée n'appuie l'efficacité ou l'innocuité du brolucizumab après l'essai d'un ou deux anti-VEGF, étant donné que ces patients ont été exclus des études.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis de ne pas inscrire le brolucizumab sur les listes des médicaments pour le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA).

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

Motifs de la position unanime

- Les résultats des études HAWK et HARRIER démontrent que l'efficacité du brolucizumab est non inférieure à celle de l'aflibercept pour le traitement de la DMLA humide.
- En raison du biais sur la fréquence des injections et des limites méthodologiques des analyses de supériorité des études, aucun bénéfice clinique incrémental n'est attribué au brolucizumab comparativement à l'aflibercept.
- Le profil d'innocuité du brolucizumab semble montrer une incidence accrue d'inflammation intraoculaire comparativement à l'aflibercept.
- Un signal d'innocuité rare, mais grave de vasculites occlusives rétiniennes avec ou sans inflammation intraoculaire pouvant entraîner une perte de vision irréversible a été associé à l'utilisation du brolucizumab.
- Bien que l'incidence des vasculites occlusives rétiniennes semble faible, l'incidence exacte est inconnue et les informations disponibles sur les cas de vasculites sont incomplètes. L'équilibre entre les risques et les bénéfices du brolucizumab par rapport à l'aflibercept est jugé défavorable puisque le brolucizumab est considéré comme une alternative de traitement d'efficacité comparable à l'aflibercept avec un profil d'innocuité préoccupant. De plus, le comité est sensible aux inquiétudes formulées par les patients relativement à l'innocuité des traitements par injection intravitréenne, et recommande de privilégier la prudence.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS).** (1 août 2015). CDR Clinical Review Report for Lucentis. [En ligne. Page consultée le 13 mars 2020] https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/clinical/SR0373_LucentisCNV_CL_Report_e.pdf
- **American Society of Retina Specialists (ASRS).** (23 février 2020). Clinical Updates: Beovu Update for ASRS Members. [En ligne. Page consultée le 7 avril 2020] https://www.asrs.org/clinical/clinical-updates/960/Beovu-Updatefor-ASRS-Members.
- **Arroyo JG. (29 mai 2018).** Age-related macular degeneration: Clinical presentation, etiology, and diagnosis. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. [En ligne. Page consultée le 6 mars 2020] https://www.uptodate.com.
- **Bayer**. Monographie de produit de Eylea. 19 mars 2019.
- **Ciulla TA. (8 août 2017).** How to Interpret Clinical Trial Outcomes, Making sense of primary and secondary endpoint outcomes in macular degeneration and diabetic macular edema trials. Review of Ophthalmology. Newtown Square, PA: Jobson Medical Information LLC. [En ligne. Page consultée le 12 mars 2020] https://www.reviewofophthalmology.com/article/how-to-interpret-clinical-trial-outcomes .
- **Cruess AF, Berger A, Colleaux K, et coll.** Canadian expert consensus: optimal treatment of neovascular age-related macular degeneration. Can J Ophthalmol 2012;47(3):227-35.

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

- **Dugel PU, Koh A, Ogura Y, et coll.** HAWK and HARRIER: phase 3, multicenter, randomized, double-masked trials of brolucizumab for neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology 2020;127(1):72-84.
- **Food and Drug Administration (FDA).** 7 février 2019. Clinical review(s), Beovu (brolucizumab solution for intravitreal injection). [En ligne. Page consultée le 13 mars 2020] https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/761125Orig1s000StatR.pdf
- **Hoffmann La Roche.** Monographie de produit d'Avastin, 6 juin 2018.
- **Jager RD, Mieler WF et Miller JW.** Age-related macular degeneration. N Engl J Med 2008;358(24):2606-17.
- **Kim LN, Mehta H, Barthelmes D, et coll**. Metaanalysis of real-world outcomes of intravitreal ranibizumab for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. Retina 2016;**36**(8):1418-31.
- **Maguire MG, Martin DF, Ying G-s, et coll.** Five-year outcomes with anti-vascular endothelial growth factor treatment of neovascular age-related macular degeneration: The comparison of age-related macular degeneration treatments trials. Ophthalmology 2016;123(8):1751-61.
- **Mehta H, Tufail A, Daien V, et coll**. Real-world outcomes in patients with neovascular age-related macular degeneration treated with intravitreal vascular endothelial growth factor inhibitors. Prog Retin Eye Res 2018;65:127-46.
- **Novartis**. Monographie de produit de Beovu. 12 mars 2020.
- **Novartis**. Monographie de produit de Lucentis. 3 novembre 2017.
- **Novartis**. Novartis provides update on use and safety of Beovu (brolucizumab). [En ligne. Page consultée le 8 avril 2020] https://www.brolucizumab.info/.
- **Sharma A, Kumar N, Parachuri N, et coll.** Brolucizumab and immunogenicity. Eye 2020.
- **Singh RP, Wykoff CC, Tadayoni R, et coll.** Visual and expanded anatomical outcomes for brolucizumab versus aflibercept in patients with neovascular AMD: 96-week data from HAWK and HARRIER. Invest Ophthalmol Vis Sci 2019;60(9):5194-94.

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

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

DUPIXENT[MC]

Dermatite atopique (adolescents)

Avis transmis au ministre en juin 2020

Marque de commerce : Dupixent
Dénomination commune : Dupilumab
Fabricant : SanofiAven
Forme : Solution pour injection sous-cutanée (seringue préremplie)
Teneurs : 150 mg/ml (2 ml) et 175 mg/ml (1,14 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 à la ministre de modifier l'indication reconnue de Dupixent[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de la dermatite atopique modérée à grave, pour y inclure les adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans, si les conditions suivantes sont respectées. Cette recommandation implique l'inscription de la teneur de 175 mg/ml (1,14 ml) de dupilumab.

Conditions

- Médicament d'exception;
- Atténuation du fardeau économique

Indication reconnue pour le paiement

♦ pour le traitement des **patients âgés de 12 ans ou plus** atteints d'une forme modérée à grave de dermatite atopique chronique :

- en présence d'un score égal ou supérieur à 16 sur l'échelle de sévérité de la dermatite atopique (EASI);
  et
- en présence d'un score égal ou supérieur à 8 au questionnaire d'évaluation de la qualité de vie (DLQI **ou cDLQI**);
  et
- en présence d'une atteinte de 10 % ou plus de la surface corporelle;
  et
- lorsque le contrôle de la maladie est insuffisant malgré l'utilisation de traitements topiques comprenant au moins deux corticostéroïdes topiques de puissance moyenne ou élevée et un inhibiteur de la calcineurine topique;
  et
- lorsqu'un traitement de photothérapie de 30 séances ou plus pendant 3 mois n'a pas permis un contrôle optimal de la maladie, à moins que ce traitement soit contre-indiqué, ne soit pas

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

toléré, ne soit pas accessible ou qu'un traitement de 12 séances ou plus pendant 1 mois n'ait pas procuré d'amélioration significative des lésions.

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

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

- une amélioration d'au moins 75 % du score EASI par rapport à la valeur de base;
  ou
- une amélioration d'au moins 50 % du score EASI et une diminution d'au moins 5 points au questionnaire DLQI **ou cDLQI** par rapport aux valeurs de base.

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

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

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le dupilumab est un anticorps monoclonal humanisé qui inhibe la signalisation de l'interleukine-4 et de l'interleukine-13, des cytokines pro-inflammatoires impliquées dans la pathophysiologie de la dermatite atopique (DA). Il est indiqué « pour le traitement des patients âgés de 12 ans ou plus atteints de dermatite atopique modérée à sévère chez qui la maladie n'est pas adéquatement contrôlée par des traitements topiques sous ordonnance ou quand ces traitements ne sont pas appropriés ». Il est déjà inscrit sur les listes des médicaments à la section des médicaments d'exception pour le traitement de la dermatite atopique chez l'adulte. Il s'agit de la première évaluation de Dupixent[MC] par l'INESSS pour cette condition chez les adolescents.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Besoin de santé

La DA est une maladie inflammatoire cutanée chronique caractérisée par des éruptions cutanées prurigineuses. Les traitements utilisés ont pour but de réduire les symptômes de dermatite et de prurit, de même que de diminuer les exacerbations. La prise en charge de cette condition repose sur l'emploi de mesures non pharmacologiques (par exemple, l'évitement d'irritants et l'application d'émollient) ainsi que sur l'utilisation de corticostéroïdes topiques ou d'inhibiteurs de la calcineurine. Pour les adolescents atteints de DA modérée à grave qui ne répondent pas aux traitements standards topiques, les options thérapeutiques sont limitées. Ceux-ci ont présentement accès à la photothérapie et à des immunosuppresseurs oraux, comme la cyclosporine et le méthotrexate. Notons que ces derniers ne sont pas approuvés pour cette indication au Canada. De plus, ils peuvent entraîner des effets indésirables graves et nécessiter des suivis spécifiques. Il existe donc un besoin important de nouvelles options de thérapeutiques pour le traitement de la forme modérée à grave de la DA.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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
L'étude de Simpson (2020) a été retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. De plus, la publication de Cork (2020) a été considérée.

L'étude de Simpson est un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo. Il a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du dupilumab chez des adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans atteints de DA modérée à grave. Leur degré d'atteinte de la maladie devait correspondre à un score d'au moins 16 points sur l'échelle d'évaluation de la sévérité de la dermatite atopique, soit l'*Eczema Area and Severity Index* (EASI) et à une atteinte de 10 % ou plus de leur surface corporelle. De plus, le score sur l'échelle d'évaluation globale réalisée par l'investigateur (*Investigator's Global Assessment*, IGA) devait être d'au moins 3 points. Les patients inclus devaient avoir eu, au cours des 6 derniers mois, une DA chronique notamment non contrôlée par des traitements topiques. Les patients ont été répartis pour recevoir par voie sous-cutanée pendant 16 semaines, soit :

- 600 mg de dupilumab à la semaine 0, puis 300 mg toutes les 2 semaines (sauf pour les patients de moins de 60 kg, qui ont reçu du dupilumab 400 mg à la semaine 0, puis 200 mg toutes les 2 semaines);
- 600 mg de dupilumab à la semaine 0, puis 300 mg toutes les 4 semaines
- un placebo toutes les 2 semaines.

Le paramètre d'évaluation principal est la proportion de patients qui ont eu une réponse à l'échelle IGA, définie par la disparition complète ou quasi complète des lésions (score de 0 ou 1, respectivement), accompagnée d'une diminution d'au moins 2 points de ce score à la semaine 16 par rapport à la valeur initiale. Une analyse statistique hiérarchique est réalisée. Les principaux résultats, sur la population en intention de traiter, sont présentés dans le tableau suivant, sauf ceux du groupe recevant le dupilumab administré toutes les quatre semaines puisque cette posologie n'est pas approuvée par Santé Canada.

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

Principaux résultats d'efficacité de l'étude de Simpson (2020)

Paramètre d'évaluation (à la semaine 16, par rapport à la valeur initiale)	**Dupilumab[a] (n = 82)**	**Placebo (n = 85)**	**Différence Valeur p**
Réponse à l'échelle IGA[b,c]	24,4 %	2,4 %	22,0 % p < 0,001
Réponse EASI75[b,d]	41,5 %	8,2 %	33,2 % p < 0,001
Amélioration ≥ 4 points du score à l'échelle NRS pour le prurit[b,e]	36,6 %	4,8 %	31,8 % p < 0,001
Variation du score cDLQI[f,g]	-8,5	-5,1	-3,4 p < 0,001

a Les patients de 60 kg ou plus ont reçu 600 mg de dupilumab, puis 300 mg toutes les 2 semaines et ceux de moins de 60 kg ont reçu du dupilumab 400 mg, puis 200 mg toutes les 2 semaines.
b Résultats exprimés en proportion de patients.
c L'*Investigator's Global Assessment* (IGA) est une évaluation de la gravité de la maladie (échelle de 5 points, soit de 0 à 4). La réponse est définie par l'atteinte d'un score de 0 (élimination complète des lésions) ou de 1 (quasi-élimination des lésions) et d'une amélioration de 2 points ou plus par rapport à la valeur initiale.
d L'*Eczema Area and Severity Index* (EASI) est une échelle d'évaluation de la gravité des lésions et de la surface corporelle atteinte, dont le score varie de 0 à 72. La réponse EASI75 correspond à une amélioration d'au moins 75 % de ce score.
e Le *Peak Pruritus Numerical Rating Scale* (NRS) est une échelle d'évaluation numérique réalisée par le patient, qui évalue l'intensité du prurit sur une échelle de 0 (absence de prurit) à 10 (pire prurit imaginable).
f Variation par rapport à la valeur initiale selon la méthode des moindres carrés.
g Le *Children's Dermatology Life Quality Index* (cDLQI) est un questionnaire visant à évaluer la qualité de vie. Le score obtenu varie de 0 à 30, la valeur la plus élevée correspondant à une atteinte plus grave.

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

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique. Le nombre de sujets, bien que faible, est acceptable puisqu'il s'agit d'une étude portant seulement sur des adolescents. La répartition aléatoire est adéquate et le double insu est respecté.
- Les caractéristiques de base des patients sont globalement comparables entre les groupes. À l'inclusion, 54 % des patients avaient un score IGA de 4 points. En moyenne, le score EASI était de 35,5 points, le score à l'échelle *peak pruritus Numerical Rations Scale* (NRS) pour le prurit était de 7,6 points et environ 57 % de la surface corporelle des adolescents était atteinte. Les traitements antérieurs systémiques comprenaient des corticostéroïdes chez près de 28 % des patients et des immunosuppresseurs chez près de 21 % des patients.
- En général, la population étudiée représente celle atteinte de DA modérée à grave du Québec.
- Les paramètres d'évaluation principal et secondaires sont jugés pertinents et similaires à ceux utilisés lors d'études cliniques chez les adultes pour cette condition.
- L'utilisation du placebo est considérée comme appropriée dans le contexte où les agents systémiques disponibles sont des options non privilégiées selon les experts, notamment en raison de leur profil d'innocuité.
- Le taux d'abandon est jugé faible après 16 semaines de traitement et varie d'environ 4 à 6 %.

Les résultats démontrent qu'à 16 semaines, le dupilumab est plus efficace que le placebo quant à l'élimination ou la quasi-disparition des lésions ainsi que pour l'atteinte de la réponse EASI75. Ces résultats sont considérés comme cliniquement significatifs. Les mêmes constats sont retenus concernant les paramètres d'évaluation portant sur le soulagement du prurit, mesuré par une amélioration d'au moins

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

4 points à l'échelle NRS pour le prurit, ainsi que sur l'amélioration de la qualité de vie, mesurée par le score au *Children's Dermatology Life Quality Index* (cDLQI). Selon les experts consultés, comme le cDLQI peut sous-estimer l'effet du traitement sur la population visée, l'évaluation de la qualité de vie ne devrait pas seulement considérer le résultat sur cette échelle, mais également les autres paramètres qui évaluent des aspects de la maladie influant sur la qualité de vie, tel que le prurit évalué par le score NRS.

Par ailleurs, une analyse de sous-groupes préspécifiée selon la dose reçue de dupilumab (200 mg ou 300 mg toutes les 2 semaines dépendamment du poids du patient) a été réalisée. Bien qu'elle soit exploratoire, les résultats suggèrent que les deux doses sont plus efficaces que le placebo, notamment pour l'atteinte de la réponse à l'échelle IGA, l'atteinte de la réponse EASI75 et l'amélioration d'au moins 4 points sur l'échelle NRS pour le prurit.

Innocuité
La proportion de patients ayant eu au moins un effet indésirable est similaire entre le groupe dupilumab et le groupe placebo. Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés avec le dupilumab comparativement au placebo sont les conjonctivites (9,8 % contre 4,7 %) et les réactions au site d'injection (8,5 % contre 3,5 %). Selon les experts, les conjonctivites sont un effet indésirable attendu, mais peu fréquent. Il est à noter qu'aucun patient du groupe dupilumab n'a abandonné l'étude en raison des effets indésirables ou d'effets indésirables graves et aucun décès n'est survenu.

La publication de Cork présente les résultats d'une phase de prolongation à 52 semaines réalisée chez des adolescents ayant participé à différentes études portant sur le dupilumab, dont celle de Simpson. Cette phase de prolongation a notamment pour but d'évaluer l'innocuité à long terme du dupilumab chez les adolescents. Bien que les patients inclus aient reçu le dupilumab à des posologies différentes de celles approuvées par Santé Canada, aucune préoccupation particulière n'est décelée en lien avec l'innocuité à long terme. Il en ressort que le profil d'innocuité est acceptable et qu'il est similaire à ce qui est rapporté dans les études sur les adultes.

Perspective du patient
Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu une lettre d'un parent d'enfant atteint de DA ainsi qu'une lettre de la Société canadienne de l'eczéma.

Les informations soumises proviennent notamment de témoignages et de questionnaires remplis par des patients atteints de DA modérée à grave, des parents d'enfants (y compris ceux d'adolescents âgés de 12 ans ou plus) ou des soignants. Il est rapporté que la DA entraîne de nombreuses conséquences, entre autres sur la qualité de vie, la vie scolaire, les relations interpersonnelles, l'estime de soi, la capacité à faire de l'activité physique ainsi que sur les loisirs et le sommeil. De plus, la maladie peut entraîner de l'anxiété et des symptômes dépressifs.

Certains ont rapporté avoir essayé de nombreux traitements topiques pour tenter de maîtriser leur DA et ceux-ci se sont avérés inefficaces. La photothérapie a été efficace seulement pour une faible proportion des patients. Pour ce qui est des traitements systémiques, ils causent de nombreux effets indésirables et leur efficacité est partielle. Ainsi, les patients veulent avoir accès à un traitement efficace qui pourra améliorer leur qualité de vie en réduisant le prurit et en permettant la guérison des lésions.

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

Certains patients ont déjà été traités au dupilumab. Ils ont rapporté des améliorations significatives dans plusieurs domaines, dont une amélioration du sommeil, de l'humeur et de la concentration à l'école. Par ailleurs, aucun patient n'a cessé l'utilisation du dupilumab en raison des effets indésirables. Ils considèrent que le dupilumab est bien toléré.

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu deux lettres de cliniciens. Les éléments mentionnés proviennent de ces lettres, ainsi que de l'opinion des cliniciens qu'il a consultés.

Les cliniciens mentionnent que la DA est très invalidante pour les adolescents. Elle peut affecter leur qualité de vie et causer notamment des troubles du sommeil, de l'anxiété, des surinfections cutanées et affecter l'estime de soi. Par ailleurs, ils rapportent que les immunosuppresseurs ne sont pas approuvés pour le traitement de la DA et peuvent causer, dans certains cas, des effets indésirables sérieux, notamment s'ils sont pris sur une longue durée. De plus, les parents sont souvent réticents à exposer leur adolescent à ce type de traitement. Pour ce qui est de la photothérapie, elle est peu accessible à cette clientèle, notamment en raison de la fréquentation scolaire. Pour les cliniciens, le dupilumab est une option de traitement efficace et sécuritaire, comme démontré par des études cliniques. De plus, ceux ayant une expérience clinique de ce médicament rapportent qu'il permet une amélioration des signes et symptômes de la maladie et qu'il est bien toléré.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique du dupilumab est démontrée pour le traitement de la dermatite atopique modérée à grave chez les adolescents.

Motifs de la position unanime

- Le dupilumab est plus efficace que le placebo pour réduire la symptomatologie de la dermatite atopique, notamment pour faire disparaître complètement ou presque les lésions cutanées et pour diminuer le prurit.
- Le dupilumab tend à améliorer la qualité de vie des patients par rapport au placebo.
- Le dupilumab est bien toléré et son profil d'innocuité chez les adolescents est similaire à ce qui a été rapporté chez les adultes.
- Ce médicament pourrait combler un besoin de santé considéré comme important. Il s'agit du premier agent biologique approuvé pour le traitement de la dermatite atopique chez les adolescents.

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

Le prix de vente garanti d'une seringue préremplie de 200 ou 300 mg de dupilumab est de 938,35 $. À raison d'une première dose de 400 mg suivie de 200 mg toutes les deux semaines pour les adolescents de moins de 60 kg, ou de 600 mg suivie de 300 mg toutes les deux semaines pour ceux pesant 60 kg et plus, son coût de traitement est de 25 336 $ la première année et de 24 397 $ les années subséquentes.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse coût-utilité non publiée. Elle a pour but d'évaluer les ratios différentiels du dupilumab en ajout aux traitements standards,

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

comparativement à ces derniers seuls, chez les adolescents atteints de DA modérée à grave. Les traitements standards correspondent aux corticostéroïdes topiques ou aux inhibiteurs topiques de la calcineurine. Cette analyse :

- repose, pour la première année, sur un arbre de décision qui modélise l'absence ou l'obtention d'une réponse au traitement, cette dernière étant définie par l'atteinte d'un score EASI75. Les personnes qui ne répondent pas au dupilumab le cessent et ne reçoivent que les traitements standards. Pour les années subséquentes, un modèle de Markov simule l'évolution de la maladie selon ces mêmes états de santé, en plus du décès;
- porte sur un horizon temporel de 10 ans;
- intègre des données d'efficacité et d'innocuité provenant de l'étude de Simpson. Pour le maintien de la réponse à 52 semaines, les données d'efficacité sont dérivées de l'étude CHRONOS réalisée chez les adultes (Blauvelt 2017). Par la suite, une perte d'efficacité progressive jusqu'à 5 ans est supposée, période au-delà de laquelle aucune perte additionnelle d'efficacité n'est considérée;
- retient des valeurs d'utilité obtenues à l'aide du questionnaire *EuroQol Group 5-Dimensions* (EQ-5D) administré au sein des études SOLO réalisées sur les adultes (Simpson 2016), ajustées pour certaines covariables;
- est réalisée selon une perspective sociétale, dans laquelle sont considérés le coût d'acquisition des traitements, des ressources de santé associées à la prise en charge de la maladie et des effets indésirables ainsi que de la perte de productivité du patient et des proches aidants.

Son ratio coût-utilité incrémental (RCUI) s'établit à [redacted] $ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné). Selon les analyses de sensibilité déterministes effectuées, ce ratio pourrait varier de [redacted] à [redacted] $/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 50 000 et 100 000 $/QALY gagné est respectivement de [redacted] et [redacted] %.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, le modèle pharmacoéconomique est de bonne qualité méthodologique. Toutefois, il s'est interrogé sur certains éléments susceptibles d'affecter l'estimation du RCUI et a notamment apporté les modifications suivantes :

- Valeurs d'utilité : Étant donné que ces valeurs n'étaient pas directement tirées de l'étude de Simpson, le fabricant les a estimées à partir d'une équation de régression en se basant sur les données d'un groupe de patients âgés de 18 à 25 ans des études SOLO. La valeur d'utilité obtenue pour un répondeur avec le dupilumab est d'environ 0,95. Cette valeur est jugée très élevée en comparaison de celle obtenue dans la population générale canadienne pour une tranche d'âge allant de 12 à 24 ans, estimée à environ 0,89 (Guertin 2018). L'INESSS retient plutôt cette valeur dans son scénario de base.
- Coûts du suivi médical : Pour les estimer, le fabricant se base sur plusieurs hypothèses quant à la fréquence d'utilisation de certaines ressources nécessaires pour le suivi d'un patient atteint de DA modérée à grave. Des modifications ont notamment été apportées sur les paramètres suivants :
  - Consultation d'un dermatologue : Le fabricant estime que les patients qui ne répondent pas à leur traitement consulteraient le dermatologue huit fois par année. Selon les experts, la fréquence de consultation serait plutôt d'une fois tous les deux mois, soit six fois par année.
  - Hospitalisation : Le fabricant estime que les patients qui ne répondent pas à leur traitement seraient hospitalisés une fois par année. Selon les experts, dans le contexte québécois ces patients ne sont pas hospitalisés, mais pris en charge de façon ambulatoire avec un suivi 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).

consultation externe plus rapproché. Ainsi, les coûts en lien avec les hospitalisations dues à cette maladie ne sont pas considérés.

  - Consultation d'une infirmière : Selon le fabricant, les patients répondant ou ne répondant pas à leur traitement consulteront respectivement une ou quatre fois par année une infirmière. Selon les experts, dans le contexte québécois, les patients atteints de DA modérée à grave communiquent simplement par téléphone avec elle pour le suivi de leur maladie.

- Coûts indirects : Puisque l'horizon temporel porte sur 10 ans, certains patients atteindront l'âge adulte et seront ainsi en âge de travailler. Le fabricant estime qu'à l'âge adulte, les patients qui ne répondent pas à leur traitement s'absenteraient de leur travail environ 4,5 jours par mois. Cependant, une étude non publiée précédemment soumise par le fabricant démontre que, chez les patients adultes dont la DA modérée à grave n'est pas contrôlée, le nombre moyen de jours d'absentéisme serait plutôt de 1,8 par mois. Comme retenu lors de l'évaluation du dupilumab chez l'adulte, l'INESSS a diminué le nombre de jours afin de se rapprocher de la valeur de cette étude.

Une limite en lien avec l'efficacité à long terme du dupilumab chez les adolescents est relevée. En effet, son efficacité à 52 semaines est estimée à partir des données de l'étude CHRONOS. De plus, une perte d'efficacité progressive jusqu'à 5 ans est supposée dans l'analyse, période au-delà de laquelle aucune perte additionnelle d'efficacité n'est considérée. Cette approche est empreinte d'incertitude puisqu'il n'existe pas de données permettant de corroborer ces hypothèses sur l'efficacité à long terme du dupilumab.

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

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant le dupilumab en ajout aux traitements standards aux traitements standards seuls pour le traitement des adolescents atteints de dermatite atopique modérée à grave

Perspective sociétale	**ΔQALY**	**ΔCoût** ($)	**RCUI** ($/QALY gagné)
FABRICANT			
SCÉNARIO DU FABRICANT	1,04	38 344	36 850
INESSS			
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES[a]			
1. Valeurs d'utilité	0,69	35 351	51 272
2. Coûts du suivi médical	0,94	48 377	51 542
3. Coûts indirects	0,94	42 055	44 806
SCÉNARIO DE BASE			
1+2+3	0,69	55 081	79 888[b]
BORNE INFÉRIEURE			
1[c]+2+3	0,71	55 081	77 239
BORNE SUPÉRIEURE			
1[d]+2+3	0,64	55 081	86 518
ANALYSES DE SENSIBILITÉ PROBABILISTES	La probabilité est de : 0 % que le ratio soit ≤ à 50 000 $/QALY gagné et de 91 % qu'il soit ≤ à 100 000 $/QALY gagné.		

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

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

b La perspective de l'analyse a un impact faible sur les résultats : le RCUI, selon une perspective MSSS, est de 84 046 $/QALY gagné.

c En considérant une valeur d'utilité de 0,90 pour les répondants, laquelle correspond à la borne supérieure de l'intervalle de confiance dans la population générale canadienne pour une tranche d'âge allant de 12 à 24 ans (Guertin 2018).

d En considérant une valeur d'utilité de 0,85 pour les répondants (Poder 2020).

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le RCUI le plus vraisemblable est de 79 888 $/QALY gagné selon la perspective sociétale. Selon les analyses de sensibilité effectuées, il pourrait varier de 77 239 à 86 518 $/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 50 000 et 100 000 $/QALY gagné est de 0 % et 91 %, respectivement.

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

La DA peut entraîner chez les adolescents des troubles du sommeil, de l'anxiété, voire de la dépression (Xie 2019). De plus, surtout lorsque l'atteinte est grave, elle peut entraîner de l'intimidation de la part des autres adolescents, une baisse de l'estime de soi et des difficultés dans leurs relations sociales. Des répercussions négatives sur les performances scolaires sont également possibles en lien avec l'absentéisme scolaire, les troubles de sommeil et leurs répercussions sur la concentration. Par ailleurs, le fardeau imposé par la DA sur la vie de l'adolescent peut également affecter leurs parents ou leur proche aidant. Ces derniers peuvent vivre de l'anxiété et la maladie peut affecter négativement le fonctionnement familial.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 d'impact budgétaire

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

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Taux de prévalence de la DA chez les adolescents (12 ans à moins de 18 ans)	9,4 %	9,4 %
Taux de traitement des patients atteints de DA	90,5 %	90,5 %
Proportion de patients traités atteints d'une DA modérée à grave	44,2 %	44,2 %
Pourcentage de patients non contrôlés par leurs traitements actuels	71,3 %	55 %
Pourcentage de patients admissibles à un traitement biologique	10 %	30 %
Proportion de personnes couvertes par le régime public d'assurance médicaments	27,7 %	27,5 %
Nombre de patients admissibles au traitement (sur 3 ans)	379, 379 et 380	861, 870 et 878
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché du dupilumab (sur 3 ans)	19 %, 38 % et 50 %	19 %, 38 % et 50 %
Provenance de ses parts de marché	Absence de traitement[b]	Absence de traitement[b]
FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS		
Coût de traitement par patient avec dupilumab[a]	Année 1 : 25 336 $ Années 2 et 3 : 24 397 $	Année 1 : 25 336 $ Années 2 et 3 : 24 397 $
Taux de réponse à 4 mois avec dupilumab	s. o.	41,5 %

DA : Dermatite atopique; s. o. : Sans objet.

a Ces coûts n'incluent pas le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

b Le dupilumab s'administre en ajout aux traitements standards.

Selon le fabricant, pour le traitement de 190 patients, un impact budgétaire net d'environ 10 M$ est estimé sur le budget de la RAMQ.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, il a modifié certains paramètres, notamment :

- Pourcentage de patients non contrôlés par leurs traitements actuels : Selon les experts consultés, la valeur retenue par le fabricant (71,3 %), celle-ci reposant sur des données internes, serait surestimée. Ils estiment qu'environ un patient sur deux (55 %) serait mal contrôlé par ses traitements standards actuels. Cette modification a pour effet de diminuer l'impact budgétaire.
- Pourcentage de patients admissibles à un traitement biologique : Selon les experts consultés, la valeur retenue par le fabricant (10 %) serait sous-estimée. En effet, les cliniciens ont une expérience plus grande de l'utilisation des médicaments biologiques pour d'autres conditions et ont donc suffisamment de recul concernant ces traitements. De plus, l'expérience acquise avec le dupilumab pour le traitement de la DA modérée à grave chez les adultes est rassurante et favoriserait son

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

utilisation chez les adolescents. Par conséquent, selon les experts, le taux de traitement serait d'environ 30 %. Cette modification a pour effet d'augmenter l'impact budgétaire.

- Taux de réponse à 4 mois avec dupilumab : L'INESSS considère que les patients amorçant un traitement au dupilumab le cesseraient après 4 mois si une réponse EASI75 n'était pas atteinte. Ainsi, une proportion de patients ayant obtenu une réponse EASI 75 (41,5 %), telle qu'observée dans l'étude clinique, est retenue pour le scénario de base. L'INESSS explore en analyse de sensibilité une valeur plus élevée (61 %), laquelle correspond à la proportion de patients ayant obtenu une réponse EASI50. Cette modification a pour effet de diminuer l'impact budgétaire.

Impacts budgétaires de la modification de l'indication reconnue à Dupixent[MC] sur *la Liste des médicaments* pour inclure le traitement de la dermatite atopique modérée à grave chez les adolescents (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ[a]	2 618 352 $	4 326 188 $	5 082 927 $	12 027 467 $
Nombre de personnes	164	235	246	439[b]
IMPACT NET[c]				
RAMQ	2 685 711 $	4 437 483 $	5 213 689 $	12 336 884 $
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles[d]			6 168 442 $
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés[e]			36 333 841 $

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
b Le nombre total de personnes est fondé sur l'hypothèse selon laquelle certains patients poursuivent leur traitement d'une année à l'autre. Il représente tous les patients qui ont fait l'essai du dupilumab.
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 proportion plus faible de patients admissibles à un biologique (15 % au lieu de 30 %).
e Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation des prises de parts de marché de 50 % du dupilumab (29 %, 57 % et 75 %), d'une proportion plus élevée de patients admissibles à recevoir un biologique (45 % au lieu de 30 %) et d'un taux de réponse à 4 mois plus élevé (61,0 % au lieu de 41,5 %).

Ainsi, selon les hypothèses retenues, des coûts additionnels de 12,3 M$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ dans les trois premières années suivant la modification de l'indication reconnue au dupilumab afin d'y inclure le traitement des adolescents. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 439 patients seraient traités au cours de ces années.

Coût d'opportunité lié à la modification de l'indication et exemples économiques

La modification de l'indication reconnue du dupilumab, dont le coût de traitement individuel est élevé, représente un coût d'opportunité annuel moyen pour le système de santé québécois estimé à 4,1 M$ pour le traitement de 215 personnes. Afin de mettre en perspective ces coûts et ce qu'ils représentent, voici quelques exemples comparatifs de coûts en soins de santé. Dans un contexte de ressources limitées, ce coût d'opportunité pourrait représenter des sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer afin de permettre la modification de l'indication du médicament.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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'opportunité lié à la modification de l'indication reconnue au dupilumab – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 4 112 295 $

Comparaison		
Coûts en médicaments		
Traitement de la dermatite atopique modérée à grave chez les adolescents	19 156 $ en coût additionnel moyen par patient	215 personnes
Coûts en soins de santé		
Équivalent en nombre d'heures de soins infirmiers à domicile	83 $/heure	49 546 heures
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	74 736 $/place	55 places
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	75 000 $/lit	55 lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	241 $/jour	17 063 jours

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis de modifier, sur les listes des médicaments, l'indication reconnue du dupilumab pour le traitement de la dermatite atopique modérée à grave afin d'inclure son utilisation chez les adolescents, si certaines conditions sont respectées. Cette recommandation implique l'inscription de la teneur de 175 mg/ml (1,14 ml) de dupilumab.

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

Motifs de la position unanime

- Le dupilumab est efficace pour réduire la symptomatologie de la dermatite atopique, notamment pour faire disparaître complètement ou presque les lésions cutanées et pour diminuer le prurit.
- Le dupilumab est bien toléré et le profil d'innocuité du dupilumab chez les adolescents est similaire à ce qui a été rapporté chez les adultes.
- Ce médicament pourrait combler un besoin de santé considéré comme important.
- Le dupilumab en ajout aux traitements standards, comparativement à ces derniers seuls, est une option jugée non efficiente, avec un ratio de 79 888 $/QALY gagné.
- Des coûts d'environ 12,3 M$ sont estimés sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant la modification de son indication.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, la modification d'une indication reconnue, sur les listes des médicaments, du dupilumab pour le traitement de la dermatite atopique modérée à grave constituerait une décision responsable, juste et équitable 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).

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- À partir des analyses économiques, chaque baisse de 1 % du prix du dupilumab réduit le ratio coût-utilité incrémental de 940 $/QALY gagné et l'impact budgétaire net sur trois ans de 120 275 $.
- Il convient de rappeler que le dupilumab a fait l'objet d'une entente d'inscription en 2019 pour le traitement de la dermatite atopique modérée à grave chez les adultes.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, et coll. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2017;389(10086):2287-303.
- **Cork M, Thaci D, Eichenfield L, et coll.** Dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate-to-severe atopic dermatitis (AD): results from a phase IIa trial and subsequent phase III open-label extension. Br J Dermatol 2020;182(1):85-96.
- **Guertin JR, Feeny D, Tarride JE.** Age- and sex-specific Canadian utility norms, based on the 2013–2014 Canadian Community Health Survey. CMAJ 2018;190(6):E155-61.
- Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, et coll. Two phase 3 Trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. N Engl J Med 2016;375(24):2335-48.
- **Simpson EL, Paller AS, Siegfried EC, et coll.** Efficacy and safety of dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate to severe atopic dermatitis: a phase 3 randomized clinical trial. JAMA Dermatol 2020;156(1):44-56.
- **Poder TG, Carrier N, Kouakou CRC.** Quebec Health-Related Quality-of-Life Population Norms Using the EQ-5D-5L: Decomposition by Sociodemographic data and Health Problems. Value Health 2020;23(2):251-259.

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

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

KETOCAL[MC] ET KETOVIE[MC]

Épilepsie réfractaire

Avis transmis au ministre en juin 2020

Marque de commerce : KetoVie 4:1 chocolat
Dénomination commune : Formule nutritive - cétogène
Fabricant : Ajinomoto

Marque de commerce : KetoVie 4:1 vanille
Dénomination commune : Formule nutritive - cétogène
Fabricant : Ajinomoto

Marque de commerce : KetoCal 4:1 (toutes saveurs)
Dénomination commune : Formule nutritive - cétogène
Fabricant : Nutricia

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 à la ministre d'inscrire les formules nutritives au ratio 4:1 KetoCal[MC] et KetoVie[MC] sur la *Liste des médicaments* du régime général pour le traitement des enfants atteints d'une épilepsie réfractaire, si la condition suivante est respectée.

Condition

- Médicament d'exception.

Indication reconnue pour le paiement

- pour le traitement des enfants de moins de 18 ans atteints d'épilepsie réfractaire malgré l'essai sur une période adéquate d'au moins deux médicaments anticonvulsivants appropriés et bien tolérés, utilisés soit en monothérapie ou en combinaison.

  Lors de la demande initiale, le médecin doit fournir le nombre de crises par semaine. Cette demande initiale est autorisée pour une période maximale de 4 mois.

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

  - une diminution de plus de 50 % de la fréquence des crises depuis le début du traitement; ou
  - une diminution de la sévérité des crises.

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

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

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

KetoCal[MC] et KetoVie[MC] sont des préparations pour régime cétogène développées pour les besoins nutritionnels de patients requérant une diète riche en lipides, faible en glucides et contenant un niveau adéquat de protéines. Il s'agit de formulations composées d'un ratio 4:1, c'est-à-dire quatre parts de lipides pour une part combinée de glucides et de protéines.

Ces formules nutritives peuvent être utilisées par voie orale ou par sonde gastrique comme substitut à un repas ou pour combler les besoins nutritifs des personnes suivant une diète cétogène à base d'aliments solides. Cette évaluation est réalisée à l'initiative de l'Institut, à la suite d'une demande de cliniciens pour l'ajout de ces produits nutritionnels sur les listes des médicaments pour la prise en charge de l'épilepsie réfractaire chez les enfants. Il s'agit de la première évaluation par l'INESSS de ces formules nutritives cétogènes.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

L'épilepsie est un trouble neurologique causé par une décharge anormale d'activité électrique dans un groupe de cellules cérébrales. Elle se caractérise par des crises récurrentes se manifestant par de brefs épisodes de tremblements involontaires touchant une partie du corps (crises partielles) ou l'ensemble du corps (crises généralisées) et pouvant être accompagnées de pertes de conscience. Malgré l'existence d'une panoplie d'anticonvulsivants, environ le tiers des personnes souffrant d'épilepsie présente une forme réfractaire de la maladie, c'est-à-dire que les crises continuent de se produire malgré l'essai d'au moins deux médicaments. Pour aider à gérer les crises chez ces patients, les cliniciens ont parfois recours à des traitements non pharmacologiques, dont la chirurgie. Le taux de succès de cette dernière, défini par l'absence de crises un an après une intervention neurochirurgicale, peut varier de 40 à 90 % en fonction du type d'intervention et d'épilepsie (Spencer 2008). Toutefois, environ un tiers des patients n'est pas admissible à ce traitement ou ne veut pas considérer cette option. Pour ces patients, des options moins invasives telles que la stimulation du nerf vague, ou alors la diète cétogène sont envisagées. Selon les plus récentes recommandations (Epilepsy Implementation Task Force 2016; Kossoff 2018; van der Louw 2016), les patients avec épilepsie réfractaire non admissibles au traitement neurochirurgical devraient être fortement considérés pour une diète cétogène, sans égard à l'âge, la présence de comorbidités ou la cause de leur épilepsie.

Le régime cétogène repose sur une réduction massive de l'apport en glucides et une augmentation majeure de la portion lipidique qui représente alors jusqu'à 70 à 90 % de l'apport énergétique total. Cela force la production par le foie de corps cétoniques tels que l'acétoacétate, le β-hydroxybutyrate et l'acétone, qui constituent alors des substrats énergétiques alternatifs au glucose. Il existe plusieurs types de régimes cétogènes, notamment : la diète cétogène classique, caractérisée par un ratio lipides non-lipides de 4:1 ou de 3:1, la diète cétogène utilisant des triglycérides à chaîne moyenne (TCM) comme principale source de lipides, la diète à faible indice glycémique, dont les ratios 4:1 ou 3:1 ne sont pas respectés, et la diète Atkins modifiée, qui consiste à apporter des lipides et des protéines sans restriction

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

calorique, mais en limitant l'apport journalier de glucides à 10 g par jour pour les enfants. Aucun de ces régimes ne remplace les traitements pharmacologiques. En ajout à ces derniers, ils permettraient cependant de réduire le nombre de crises.

La place du régime cétogène dans le traitement de l'épilepsie varie selon le type et l'étiologie des crises. Plusieurs syndromes épileptiques sont reconnus pour être généralement réfractaires, et pour certains d'entre eux, le régime cétogène s'est avéré plus efficace que pour d'autres. Cela est le cas notamment des patients souffrant du déficit en transporteur du glucose de type 1 (GLUT1DS) et de ceux carencés en pyruvate déshydrogénase, pour qui le régime cétogène est considéré comme une thérapie de première intention. D'autres conditions ou syndromes épileptiques ayant un taux de réponse élevé au régime cétogène incluent les spasmes infantiles, l'épilepsie myoclonique sévère du nourrisson (syndrome de Dravet), le syndrome épileptique par infection fébrile (FIRES) et l'épilepsie myoclono-astatique (syndrome de Doose). Actuellement, certaines formules nutritives cétogènes sont remboursées dans le cadre du Programme alimentaire québécois pour le traitement de maladies métaboliques héréditaires (PAQTMMH), selon certaines conditions.

Besoin de santé

La diète cétogène constitue une alimentation stricte et complexe. Afin de maximiser son potentiel thérapeutique et d'éviter une carence nutritionnelle, il est important de respecter les ratios de lipides et de glucides. L'administration d'une diète cétogène nécessite la collaboration du jeune patient ainsi que l'implication des parents et de nutritionnistes. De plus, notamment s'il s'agit d'une diète cétogène à base d'aliments solides, cette dernière doit être supplémentée en vitamines et en minéraux; ces suppléments s'ajoutent aux nombreux médicaments que doivent prendre quotidiennement les patients. Pour sa part, la préparation de régimes liquides requiert certains calculs et manipulations pouvant mener à des erreurs. Ainsi, il existe un besoin pour un produit efficace, tolérable, facile à préparer et à administrer, et ce, pour l'instauration de la diète cétogène autant que pour son maintien chez les enfants et adolescents.

Analyse des données

Préalablement à l'analyse des données des formules nutritives, l'INESSS s'est penché sur l'efficacité, l'innocuité et la tolérabilité de la diète cétogène en général comme traitement de l'épilepsie réfractaire, et ce, que la diète soit à base d'aliments solides ou de formules nutritives. Pour ce faire, une revue systématique a été effectuée sur le sujet. En ce qui concerne les formules Ketocal[MC] et Ketovie[MC], les études de Karimzadeh (2019) et El Rashidy (2013) ont été retenues pour l'évaluation de leur valeur thérapeutique. Plusieurs autres publications ont également été considérées dans le cadre de ces travaux; toutefois, elles n'ont pas été retenues, en raison notamment de l'absence d'un comparateur adéquat ou parce qu'elles ne ciblaient pas une population pédiatrique.

Revue de l'efficacité et de l'innocuité des régimes cétogènes comme traitement de l'épilepsie réfractaire

La valeur thérapeutique des régimes cétogènes n'a jamais été évaluée par l'INESSS. Par conséquent, une recension exhaustive des écrits scientifiques portant sur les différents régimes cétogènes utilisés comme traitement de l'épilepsie réfractaire a été réalisée. Au total, 25 publications ont été retenues pour l'analyse, dont 17 étaient des essais cliniques à répartition aléatoire à devis ouvert et les autres des études observationnelles. La majorité des études ont été menées exclusivement sur les enfants. La méthodologie et les constats complets de cette revue systématique figurent dans le document « État des connaissances » (INESSS 2020).

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

De façon générale, les résultats de ces études indiquent que les régimes cétogènes en ajout aux traitements pharmacologiques sont plus efficaces que ces traitements pharmacologiques seuls pour réduire la fréquence des crises. On observe des taux de réponse, définie par une diminution de plus de 50 % de la fréquence des crises à trois mois, variant de 38 à 56 % chez les patients suivant la diète et de 6 à 18 % chez les patients traités uniquement par des anticonvulsivants. À cet égard, la majorité des études montrent des différences statistiquement significatives entre les traitements. Les études comparant les différents types de régimes, notamment les régimes cétogènes classiques, les régimes à base de triglycérides à chaîne moyenne et la diète Atkins modifiée, présentent des limites méthodologiques et des résultats parfois mitigés. Par conséquent, quoique ces études indiquent que les différents régimes cétogènes permettent de diminuer les crises d'épilepsie chez les patients réfractaires, elles ne permettent pas de conclure que l'un ou l'autre de ces régimes est supérieur.

En ce qui concerne l'innocuité, les études révèlent que les événements indésirables les plus communs chez les patients suivant un régime cétogène sont les troubles gastro-intestinaux, notamment la constipation, la diarrhée et les vomissements. Ces types d'événements indésirables ont été rapportés par 8 à 63 % des patients, selon les études. De plus, la fatigue, la faim et l'hypercalciurie font partie des événements indésirables dont la survenue peut dépasser 25 %. Certains événements plus graves ont aussi été observés, comme des cas d'urolithiase, d'acidose métabolique, d'hypoglycémie et, plus rarement, de cardiomyopathie associée au déficit en sélénium. En raison des limites méthodologiques, le profil d'innocuité des différents régimes cétogènes n'a pas pu être comparé. Par ailleurs, les taux d'abandon du régime cétogène variaient de 15 à 20 % après trois mois d'intervention et de 15 à 71 % après six mois d'intervention. Ainsi, les taux d'abandon semblent augmenter avec le temps. Les effets indésirables, l'intolérance, et l'inefficacité sont parmi des motifs qui expliquent ces taux d'abandon au régime cétogène.

Force est de constater qu'il existe actuellement peu d'études cliniques comparatives permettant de comparer l'efficacité et l'innocuité de la diète cétogène à base de formules nutritives à des régimes composés d'aliments préparés à la maison. L'INESSS est aussi conscient de la difficulté d'effectuer, de façon adéquate, ce genre de comparaison dans la pratique clinique, en raison des différences inhérentes entre les patients pouvant se nourrir d'aliments solides et les patients nourris à l'aide de formules liquides. Quoi qu'il en soit, l'INESSS est d'avis que les données disponibles sont satisfaisantes pour démontrer que les régimes cétogènes en ajout aux anticonvulsivants sont efficaces pour réduire la fréquence des crises épileptiques.

<u>Données cliniques avec les formules nutritives</u>

KetoCal[MC]

L'étude de Karimzadeh est un essai comparatif à répartition aléatoire, à devis ouvert d'une durée de six mois, qui a été mené dans un seul centre en Iran. Il a pour but d'évaluer l'efficacité et la tolérabilité de la diète cétogène classique supplémentée par une formule nutritive liquide (KetoCal[MC]) comparée à une diète cétogène classique seule. Pour être admis dans l'étude, les patients devaient avoir entre 12 et 36 mois et avoir au moins 2 crises d'épilepsie par semaine malgré l'utilisation d'au moins 3 anticonvulsivants. Les patients ont été répartis pour recevoir une diète cétogène classique (4:1) supplémentée par la formule KetoCal[MC] ou une diète cétogène classique sans KetoCal[MC]. La consommation

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 formule KetoCal[MC] représentait 50 % de l'apport calorique quotidien pour les enfants de moins de 2 ans et 30 % pour les enfants de 2 à 3 ans.

Un des paramètres d'évaluation est le pourcentage de patients avec une réduction de plus de 50 % de la fréquence hebdomadaire des crises à un, trois et six mois après l'instauration du traitement. Un autre paramètre d'évaluation est le taux de non-adhésion. Ce dernier est défini par le pourcentage de patients ayant cessé de suivre la diète, notamment en raison d'intolérance et d'inefficacité après un, trois, et six mois. Il est à noter que la diète cétogène était cessée si les patients n'atteignaient pas une réduction de plus de 50 % de la fréquence des crises à trois mois ou s'ils étaient intolérants, et que les sujets étaient exclus de l'étude. Les analyses ont été effectuées avec un seuil de signification défini à $p < 0,05$ sans contrôle de l'inflation du risque alpha. Les principaux résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous, après un suivi moyen de 0,67 mois dans le groupe sans formule nutritive KetoCal[MC] et de 3 mois dans le groupe avec la formule nutritive KetoCal[MC].

Principaux résultats d'efficacité de l'étude de Karimzadeh (2019)

Paramètres d'évaluation	**Moment du suivi**	**Régime avec KetoCal[MC a]** n = 24	**Régime sans KetoCal[MC a]** n = 21	**Valeur p**
Taux de réponse[b]	1 mois	75 %	19 %	n.d.
	3 mois	54 %	10 %	n.d.
	6 mois	42 %	10 %	n.d.
Taux de non-adhésion[c]	1 mois	25 %	71 %	< 0,001
	3 mois	45,8 %	89,5 %	0,002
	6 mois	57,3 %	89,5 %	0,02

n.d. : Non disponible.

a KetoCal[MC] : Formule nutritive 4:1 représentant 50 % et 30 % de l'apport calorique quotidien chez les enfants de 1 à 2 ans et de 2 à 3 ans, respectivement.

b Pourcentage de patients ayant obtenu une diminution de plus 50 % de la fréquence hebdomadaire des crises par rapport à la fréquence observée avant l'instauration de la diète. Les pourcentages ont été calculés en additionnant les patients avec myoclonie et spasmes infants et les enfants avec autres types d'épilepsie, puis en divisant ce nombre par le nombre total de patients du groupe avec et sans régime KetoCal[MC]

c Pourcentage de patients ayant cessé la diète cétogène en raison d'intolérance ou d'inefficacité, ou pour une autre raison.

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

- Cette étude à devis ouvert est de niveau de preuve modéré pour une étude portant sur une formule nutritive.
- La durée de suivi est adéquate pour permettre d'observer les effets bénéfiques de la diète.
- La taille de l'échantillon est petite et non justifiée par un calcul de la puissance statistique.
- Bien que l'étude ait été effectuée dans un seul centre en Iran, les experts consultés sont d'avis que cela ne devrait pas compromettre sa validité externe.
- Les paramètres d'évaluation primaire et secondaire ne sont pas clairement établis.
- La fréquence des crises d'épilepsie est une mesure rapportée par les parents et, donc, sujette à l'erreur. Malgré cela, ce paramètre est jugé pertinent, car il représente un paramètre reconnu en épilepsie.
- Le groupe comparateur est jugé adéquat puisque la diète cétogène classique est un traitement standard au Québec pour l'épilepsie réfractaire. Cependant, l'important taux d'abandon en cours d'étude des patients dans ce groupe (90 %) a entrainé une durée de suivi médiane plus courte 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).

celui recevant le régime KetoCal[MC]. Cela limite donc la capacité de comparer adéquatement l'efficacité d'une diète cétogène avec et sans formule nutritive.

- Les caractéristiques cliniques des patients ne sont pas suffisamment décrites pour permettre d'évaluer la représentativité de cette population. Cependant, les sujets sont d'un groupe d'âge restreint de 12 à 36 mois, ce qui limite la généralisation des résultats à des enfants plus âgés.
- Aucun test statistique n'a été effectué pour permettre comparer les taux de réponses entre les groupes, ce qui limite l'interprétation des résultats.

Malgré les limites méthodologiques, les résultats semblent suggérer que la diète cétogène supplémentée par la formule nutritive KetoCal[MC] est plus efficace pour réduire la fréquence des crises que la même diète sans formule nutritive. Cette efficacité plus élevée pourrait s'expliquer par le taux d'adhésion plus élevé avec la formule nutritive KetoCal[MC] comparativement au groupe comparateur. Sans avantage sur l'adhésion, il n'est pas certain que la formule nutritive présenterait une efficacité supérieure. Néanmoins, il est raisonnable de considérer qu'en pratique, ces formules permettraient d'augmenter l'adhésion, et donc l'efficacité. Ces résultats doivent cependant être interprétés avec prudence en raison de l'important taux de non-adhésion en cours d'étude dans le groupe comparateur.

Pour ce qui est de l'innocuité, il n'est pas possible de distinguer les effets indésirables liés à l'utilisation de la formule nutritive KetoCal[MC] des effets indésirables liés au régime cétogène classique seul. Cependant, cette étude rapporte un cas d'urolithiase et deux cas de détérioration de l'état mental dans le groupe d'enfants recevant un régime supplémenté par KetoCal[MC].

L'étude de El Rashidy est un essai comparatif à répartition aléatoire, à devis ouvert d'une durée de six mois qui a été mené dans un seul centre en Égypte. Il a pour but de comparer l'efficacité et la tolérabilité de la diète cétogène classique à base de formule nutritive KetoCal[MC] en ajout au traitement pharmacologique, par rapport à la diète Atkins modifiée et au traitement pharmacologique standard seul. Pour être admis dans l'étude, les patients devaient avoir de 12 à 36 mois et être atteints d'épilepsie réfractaire. Les enfants atteints d'épilepsie idiopathique étaient exclus de l'étude. Les patients ont été répartis pour recevoir une diète cétogène classique (4:1) supplémentée par la formule KetoCal[MC], une diète Atkins modifiée, constituée à 60 % de lipides, 30 % de protéines et 10 % de glucides, soit 100 Kcal/kg/jour, ou continuer leur traitement pharmacologique habituel sans restriction alimentaire.

Le paramètre d'évaluation est la variation moyenne de la fréquence des crises entre le niveau basal et trois ou six mois après le début du régime. Un second paramètre d'évaluation est la variation moyenne du score de sévérité des crises entre le niveau basal et six mois après le régime. Les analyses ont été effectuées avec un seuil de signification défini à $p < 0,05$ sans ajustement à la multiplicité des tests. Les principaux résultats obtenus à trois mois sont équivalents aux résultats à six mois. Les résultats obtenus à six mois sont présentés dans le tableau 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).

Principaux résultats d'efficacité de l'étude de El-Rashidy à six mois (2013)

Paramètres d'évaluation	KetoCal[MC a] n = 10	Atkins modifié [b] n = 15	Contrôle[c] n = 15
Variation de la fréquence des crises[d]	-70,79 ± 19,26	-28,03 ± 21,39	-8,31 ± 46,81
Différence c. contrôle	p < 0,001	p = 0,005	
Différence c. Atkins modifié	p < 0,001		
Variation de la sévérité des crises[e]	-35,89 ± 19,40	-37,63 ± 4,75	-1,79 ± 7,94
Différence c. contrôle	p < 0,001	p < 0,001	
Différence c. Atkins modifié	p = 0,562		

c. : Contre

a KetoCal[MC] : KetoCal[MC] LQ 4:1. en ajout aux anticonvulsivants

b Régime Atkins modifié composé à 60 % de lipides, 30 % de protéines et 10 % de glucides par poids, en ajout aux anticonvulsivants

c Anticonvulsivants incluant acide valproïque, carbamazépine avec ou sans clonazépam, sans restriction alimentaire.

d Le taux de changement de la fréquence des crises = (fréquence hebdomadaire des crises à l'entrée de l'étude – fréquence hebdomadaire au moment du suivi / fréquence hebdomadaire des crises à l'entrée de l'étude) x 100. Résultats exprimés en moyenne et écart type par rapport au niveau basal.

e La sévérité des crises est mesurée à l'aide du score de Chalfont constitué de 11 items représentant les caractéristiques cliniques des crises. Le niveau de sévérité est plus élevé lorsque les caractéristiques sont plus fréquentes. Le taux de changement de la sévérité des crises est mesuré de la même manière que le taux de changement de la fréquence des crises (décrit au point « b »).

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

- Cette étude à devis ouvert est de faible niveau de preuve.
- La durée de suivi est adéquate pour permettre d'observer les effets bénéfiques de la diète.
- La taille de l'échantillon est petite et non justifiée par un calcul de la puissance statistique.
- Le devis en trois groupes parallèles permet de comparer l'efficacité de deux types de diètes cétogènes en ajout au traitement pharmacologique à celle d'un traitement pharmacologique standard seul, mais aussi de comparer l'efficacité de ces deux types de diètes. Ces comparateurs sont pertinents.
- Il existe des différences cliniques notables dans les caractéristiques de base des sujets entre les groupes, particulièrement en ce qui concerne les types d'épilepsie et leur étiologie.
- La variation moyenne de la fréquence des crises est un paramètre pertinent, mais plus difficilement interprétable que le taux de réponse qui est habituellement rapporté dans les études portant sur l'épilepsie. La sévérité des crises, mesurée à l'aide d'une échelle validée, apporte des informations complémentaires jugées intéressantes au point de vue clinique.
- L'exclusion de sujets avec épilepsie idiopathique, qui est une forme courante de la maladie, pourrait avoir un impact sur la validité externe de cette étude. À l'instar de l'étude précédente, les sujets sont d'un groupe d'âge restreint de 12 à 36 mois. Cela limite la généralisabilité des résultats à un groupe d'âge plus avancé.

Les résultats de cette étude indiquent que le régime cétogène classique et la diète Atkins modifiée sont tous les deux supérieurs au traitement pharmacologique seul pour diminuer la fréquence des crises de même que leur sévérité après six mois de traitement. L'efficacité à réduire la fréquence des crises à l'aide de Ketocal[MC] semble par ailleurs supérieure à la diète Atkins modifiée (diminution moyenne de la fréquence des crises à six mois par rapport aux valeurs de base de plus 70 % comparativement à environ 28 %, respectivement). Toutefois, les deux régimes cétogènes semblent avoir un effet équivalent sur la sévérité des crises.

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

La tolérabilité des deux types de régimes cétogènes est considérée comme étant acceptable puisque la majorité des sujets a suivi ces régimes jusqu'à la fin de l'étude à six mois. Seuls deux patients par groupe ont cessé de suivre la diète cétogène, en raison d'intolérance. Les troubles gastro-intestinaux sont les événements indésirables les plus rapportés.

KetoVie[MC]
Aucune publication portant spécifiquement sur la formule nutritive KetoVie[MC] n'a été retenue lors de cette évaluation, car les études soumises au dossier portaient sur une population adulte ou ne comportaient pas de comparateur adéquat. En dépit de cela, puisque les experts jugent que les deux formules sont équivalentes au point de vue de leur composition nutritionnelle, ils sont d'avis qu'il est possible de transposer à KetoVie[MC] les résultats d'efficacité et d'innocuité obtenus avec KetoCal[MC]. En effet, malgré certaines différences de composition, notamment en ce qui concerne les types de lipides et de protéines qu'ils contiennent, ce sont des formules équilibrées avec un ratio 4:1 (lipides:glucides + protéines). Les deux formules sont considérées comme ayant une efficacité équivalente.

Perspective du patient
Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de patient ou d'association.

Perspective du clinicien
Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés et d'une lettre signée par un groupe de cliniciens adressée à la ministre.

Les cliniciens considèrent que le régime cétogène, qu'il s'agisse d'un régime à base d'aliments solides ou d'une formule nutritive commerciale, est un traitement efficace pour contrôler l'épilepsie réfractaire, qui permet notamment de réduire le nombre de médicaments reçus par le patient ainsi que le nombre d'hospitalisations et de complications médicales. Les patients qui suivent un régime cétogène fonctionnent généralement mieux, sont plus autonomes, demandent moins de soins et progressent mieux dans leur scolarité. Cependant, réussir à nourrir les enfants adéquatement uniquement avec des aliments standards, non transformés est un défi considérable et souvent une source de stress pour les parents. Les patients doivent prendre de nombreux suppléments vitaminiques en plus des médicaments sans sucre et de mauvais goût, de façon quotidienne. Les cliniciens considèrent que les formules nutritives commerciales telles que KetoCal[MC] et KetoVie[MC] facilitent l'instauration du traitement chez certains patients, notamment les nourrissons, les enfants alimentés par sonde gastrique et certains patients épileptiques traités aux soins intensifs; qu'elles peuvent faciliter l'adhésion thérapeutique à l'instauration du régime et son maintien à plus long terme, et qu'elles permettent d'améliorer la qualité de la vie sociale des patients en offrant une solution de dépannage lors de sorties et repas à l'extérieur. L'utilisation de formulations nutritionnelles élaborées pour la diète cétogène, qui contiennent les bons ratios de lipides et de protéines, ainsi que les proportions adéquates de nutriments est préférable, car celles-ci réduisent considérablement le risque d'erreur de calcul pouvant engendrer des complications médicales majeures, notamment des néphrolithiases, une déshydratation importante, l'acidose métabolique et l'hypoglycémie. Selon l'expérience des cliniciens, la plupart des enfants tolèrent bien les formules nutritives pour régime cétogène, car elles ont bon goût et permettent de combler rapidement et efficacement les besoins nutritionnels. Les cliniciens ont aussi souligné qu'il est pertinent d'avoir accès 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).

différentes options de formules nutritives commerciales ayant quelques différences dans leur composition afin de répondre aux besoins et à la tolérance variés des patients.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique des formules nutritives KetoCal^MC et KetoVie^MC est démontrée pour le traitement de l'épilepsie réfractaire chez les enfants.

Motifs de la position unanime

- Une revue systématique de la littérature a permis de reconnaître l'efficacité de la diète cétogène en ajout au traitement pharmacologique pour réduire le nombre de crises chez les enfants atteints d'épilepsie réfractaire.
- Bien que le niveau de preuve soit faible, les résultats des études évaluées suggèrent que les régimes cétogènes incluant la formule nutritive KetoCal^MC sont au moins équivalents aux régimes cétogènes seuls, tels que les régimes cétogènes classiques et la diète Atkins modifiée.
- En dépit de certaines différences de composition, les formules nutritives KetoCal^MC et KetoVie^MC ont des apports nutritionnels et énergétiques adéquats et respectent les exigences de la diète cétogène 4:1. Ces formules sont considérées d'efficacité équivalente, selon l'avis des experts consultés. Quoiqu'aucune étude n'ait été retenue pour permettre d'évaluer la valeur thérapeutique de la formule nutritive KetoVie^MC, les résultats des études effectuées sur la formule nutritive KetoCal^MC peuvent être extrapolés à la formule KetoVie^MC.
- Le profil d'innocuité des formules nutritives KetoCal^MC est similaire à ce qui est observé avec les régimes cétogènes en général, les troubles gastro-intestinaux étant les événements indésirables les plus fréquemment rapportés.
- La formule nutritive KetoCal^MC peut faciliter l'adhésion au régime tout en venant combler de potentielles lacunes nutritionnelles.
- Les formules nutritives KetoCal^MC et KetoVie^MC viendraient combler un besoin chez les enfants atteints d'épilepsie réfractaire.

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

Le prix de vente garanti d'une bouteille de 250 ml de KetoVie^MC est de 6,06 $ pour l'arôme de chocolat (390 kcal, soit 0,0155 $ par kcal) et de 6,06 $ pour l'arôme de vanille (360 kcal, soit 0,0168 $ par kcal). Celui d'une bouteille de 237 ml de KetoCal^MC (356 kcal, soit 0,0151 $ par kcal) et celui d'un contenant de 300 g de poudre à diluer de KetoCal^MC (2 109 kcal, soit 0,0142 $ par kcal) sont respectivement de 5,37 et 30,00 $. Notons que le coût des formules nutritives de KetoVie^MC est plus élevé que celui des formules de KetoCal^MC.

Pour l'évaluation pharmacoéconomique, une mise en parallèle des coûts et des conséquences, réalisée par l'INESSS, est présentée. Celle-ci a pour objectif de mettre en évidence certains indicateurs de l'appréciation du rapport entre les coûts et les bénéfices de santé apportés par un régime cétogène 4 :1 supplémenté par l'utilisation des formules nutritives à celui d'un régime cétogène seul pour le traitement des enfants épileptiques réfractaires aux antiépileptiques.

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

Résultats de l'analyse coût-conséquences comparant un régime cétogène 4 :1 supplémenté par l'utilisation des formules nutritives à un régime cétogène 4 :1 seul pour le traitement des enfants épileptiques réfractaires aux antiépileptiques (INESSS)

	Formules nutritives supplémentant un régime cétogène 4 :1	**Régime cétogène 4 :1 seul**
CONSÉQUENCES CLINIQUES		
Efficacité	Efficacité au moins équivalente	
Innocuité	Profil d'innocuité similaire	
Observance	Peuvent faciliter l'adhésion thérapeutique à l'instauration du régime et dans certaines situations de la vie quotidienne.	s. o.
Autres	Plus pratiques dans certaines situations, notamment lorsque le patient nécessite une alimentation par sonde gastrique. Temps de préparation moindre pour les équipes soignantes.	s. o.
COÛTS		
Doses quotidiennes	Les doses quotidiennes recommandées pour des enfants de 1 à 18 ans vont de 1 019 kcal à 2 175 kcal, obtenues à partir de repas, collations et formules nutritives	
Coût d'acquisition	Coût des aliments requis pour les repas et collations[a] Coût des formules nutritives[b] : - KetoVie[MC] vanille : 0,0168 $/kcal - KetoVie[MC] chocolat : 0,0155 $/kcal - KetoCal[MC] liquide : 0,0151 $/kcal - KetoCal[MC] poudre : 0,0142 $/kcal	Coût des aliments requis pour les repas et collations[a]

kcal : kilocalorie; s. o. : Sans objet.

a Ce coût n'a pas été chiffré, en raison des variations importantes de préférences individuelles (choix des patients de remplacer un ou plusieurs repas quotidiennement) et de coût des aliments requis pour préparer ces repas ou collations respectant le régime cétogène 4 :1.

b Ce coût varie selon la quantité requise de kcal quotidiennement et selon le niveau de supplémentation du régime cétogène.

Suivant l'appréciation de ces informations, l'INESSS émet les constats suivants :

- Sur la base des données cliniques, complétées par l'expérience des cliniciens consultés, l'INESSS estime que les formules nutritives supplémentant un régime cétogène présentent des bénéfices cliniques au moins similaires à ceux d'un régime cétogène seul et que leur profil d'innocuité est comparable à celui-ci.
- Ces formules nutritives, supplémentant un régime cétogène, présentent plusieurs avantages :
  - elles facilitent l'adhésion thérapeutique à l'instauration du régime et dans certaines situations de la vie quotidienne;
  - elles sont plus pratiques dans certaines situations, notamment lorsque le patient nécessite une alimentation par sonde gastrique;

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

– elles permettent de réduire le temps de préparation par les équipes soignantes.

- Le coût de traitement par ces formules nutritives n'est pas mesuré, car il dépend de plusieurs facteurs tels que les préférences individuelles (choix des patients de remplacer un ou plusieurs repas quotidiennement) et du coût des aliments requis pour préparer ces repas ou collations respectant le régime cétogène 4 :1. Ainsi, les patients pourraient remplacer quotidiennement une quantité de kilocalories allant de quelques kilocalories à environ 2 175 kcal. Selon une perspective MSSS, elles représentent donc un coût supplémentaire; toutefois, selon une perspective sociétale, elles pourraient aussi permettre de réduire les frais associés à l'achat des aliments requis à la préparation des repas. Notons qu'en raison de leur coût par kcal plus élevé, les formules nutritives de KetoVie^MC^ sont moins efficientes que celles de KetoCal^MC^.

L'INESSS a offert à la société Ajinomoto Cambrooke, fabricant de KetoVie^MC^, la possibilité de réduire son prix afin que ses produits puissent présenter un même coût par kilocalorie que celui de Nutricia (KetoCal^MC^). Ce dernier s'est prévalu de cette opportunité. De fait, le coût par kilocalorie de KetoVie^MC^ est identique à celui de KetoCal^MC^ (0,0151 $/kcal) et cette formulation est considérée comme étant tout aussi efficiente. L'analyse d'impact budgétaire tient compte de ces nouveaux prix de vente garantis.

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

Les formulations nutritionnelles élaborées pour la diète cétogène contiennent les bons ratios de lipides et de protéines ainsi que les proportions adéquates de nutriments et ne requièrent aucun calcul ou manipulation supplémentaire. Leur utilisation faciliterait le travail des professionnels de la santé et réduirait le risque d'erreur lors de la préparation des mélanges en laboratoire. Elle faciliterait aussi le travail des parents et diminuerait leur stress lié aux difficultés de nourrir un enfant gravement malade.

L'accès à de telles formules nutritives pour ces enfants épileptiques peut aussi être considéré comme une question d'équité, car d'autres types de formules nutritives utilisées pour des conditions médicales similaires sont actuellement remboursées par la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). Bien que les formules KetoCal^MC^ et KetoVie^MC^ soient actuellement aussi remboursées dans le cadre du Programme alimentaire québécois pour le traitement de maladies métaboliques héréditaires (PAQTMMH), les personnes souffrant d'épilepsie réfractaire sans composante de maladie héréditaire métabolique ne sont pas admissibles à ce programme. Il existe donc un besoin d'accès aux formules nutritives cétogènes pour les patients avec épilepsie réfractaire sans composante héréditaire. Les cliniciens sont d'avis que l'inscription des formules nutritives Ketocal^MC^ et Ketovie^MC^ permettrait une meilleure prise en charge des crises d'épilepsie tout en réduisant les coûts de santé pour ces enfants.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire a été réalisée par l'INESSS pour évaluer les conséquences financières liées à l'inscription des formules nutritives pour le traitement des patients pédiatriques épileptiques réfractaires à un traitement antiépileptique. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT	
Nombre de cas d'épilepsie diagnostiqués annuellement au Canada	15 000
Proportion d'entre eux qui sont des Québécois âgés de moins de 18 ans	16,1 %
Proportion des patients couverts par le régime public d'assurance médicaments	27,9 %
Proportion de patients réfractaires aux antiépileptiques	33 %
Proportion traitée pour laquelle un régime cétogène est recommandé	22,7 %
Proportion d'entre eux ne présentant pas de maladie métabolique concomitante[a]	92,5 %
Population ciblée Patients actuellement au régime cétogène Nouveaux patients (sur 3 ans)	 27 47, 47 et 47
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS	
Parts de marché des formules nutritives (sur 3 ans) KetoCal[MC] liquide KetoCal[MC] poudre KetoVie[MC]	 33,3 % 33,3 % 33,3 %
COÛT DES TRAITEMENTS (OU FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS)	
Période d'essai du régime cétogène 4 :1 Durée Proportion des apports quotidiens remplacés par les formules nutritives Taux d'abandon du régime cétogène	 3 mois 100 % 33 %
Taux pondéré d'utilisation des formules nutritives	58 % Les formules nutritives remplaceraient : - 100 % des repas/collations chez 40 % des patients - 50 % des repas/collations chez 30 % des patients - 10 % des repas/collations chez 30 % des patients
Durée d'utilisation maximale	3 ans
Coût de traitement mensuel KetoCal[MC] liquide KetoCal[MC] poudre KetoVie[MC]	 817,28 $ 763,20 $ 817,86 $

a Lorsque les patients épileptiques présentent une maladie métabolique concomitante (telle qu'un déficit en transporteur du glucose de type 1 (GLUT1DS) ou une carence en pyruvate déshydrogénase), les frais associés à l'acquisition de certaines formules nutritives sont couverts par le programme alimentaire québécois pour les maladies métaboliques d'origine génétique.

Le taux d'abandon après la période d'essai ainsi que celui d'utilisation des différentes formules nutritives pendant la période d'essai de trois mois et ultérieurement à celle-ci reste d'importantes sources d'incertitude dans cette analyse d'impact budgétaire, car très peu de données publiées viennent les étayer.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 des formules nutritives KetoCal[MC] et KetoVie[MC] sur la *Liste des médicaments* pour le traitement des enfants épileptiques et réfractaires aux antiépileptiques (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ[a]	241 229 $	446 435 $	570 642 $	1 258 306 $
Nombre de personnes	73	104	136	167[b]
IMPACT NET				
RAMQ[c]	255 936 $	473 653 $	605 431 $	1 335 020 $
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles[d]			339 456 $
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés[e]			1 542 265 $

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
b Les estimations se fondent sur l'hypothèse selon laquelle les patients maintiendraient un régime cétogène supplémenté de formules nutritives sur plusieurs années.
c Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
d Cette estimation tient compte d'une durée de traitement réduite à 1,5 an, d'un taux d'abandon de 50 % à l'issue de la période d'essai ainsi que d'un taux pondéré d'utilisation des formules nutritives divisé par deux pendant la période d'essai et celle qui suit (soit un taux moyen d'utilisation de 29 %).
e Cette estimation tient compte d'un taux pondéré d'utilisation des formules nutritives augmenté de 58 % à 70 %.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, 1,3 M$ s'ajouteraient au budget de la RAMQ dans les trois premières années suivant l'inscription de ces formules nutritives. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 167 patients seraient traités au cours de ces années. En raison des sources d'incertitude susmentionnées, il est probable que ce nombre soit de moindre ampleur, soit d'environ 430 000 $ sur trois ans.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'inscrire les formules nutritives KetoCal[MC] et KetoVie[MC] sur la liste du régime général pour le traitement des enfants atteints d'épilepsie réfractaire, si la condition est respectée.

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

Motifs de la position unanime

- L'INESSS a reconnu la valeur thérapeutique de la diète cétogène en ajout au traitement pharmacologique comme traitement de l'épilepsie réfractaire chez les enfants.
- Bien qu'elles soient de niveau de preuve modéré, l'ensemble des données cliniques laissent croire que les formules nutritives KetoCal[MC] et KetoVie[MC] sont au moins équivalentes aux autres régimes cétogènes pour permettre une gestion alimentaire de l'épilepsie réfractaire chez les enfants et qu'elles facilitent l'adhésion au régime tout en respectant ses exigences.
- L'utilisation de formules nutritives prêtes à l'emploi et complètes du point de vue nutritionnel évite les manipulations et erreurs de calcul tout en facilitant le travail des aidants ou l'administration dans un milieu hospitalier.
- Les formules nutritives KetoCal[MC] et KetoVie[MC] comblent un besoin chez les enfants atteints d'une épilepsie réfractaire nécessitant un régime cétogène.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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'efficience des formules nutritives en supplément à un régime cétogène comparativement à un régime seul peut difficilement être mesurée. Bien qu'elles constituent un traitement plus coûteux, elles apportent des bénéfices notamment liés à l'adhésion thérapeutique au régime ou à la mise en place d'une telle diète chez des patients ne pouvant se nourrir avec de la nourriture solide. En outre, selon une perspective sociétale, le surcoût est plus restreint, car il remplace potentiellement les frais des aliments requis pour les repas.
- Leur inscription entraînerait des coûts additionnels sur trois ans d'environ 1,3 M$ sur le budget de la RAMQ.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement des formules nutritives KetoCal^MC et KetoVie^MC pour le traitement de l'épilepsie réfractaire chez les enfants constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son usage était encadré par une indication reconnue.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Le remboursement des formules nutritives KetoCal^MC et KetoVie^MC pour les maladies liées au métabolisme des glucides est présentement pris en charge par le Programme alimentaire québécois pour le traitement de maladies métaboliques héréditaires. Les prix incluant la livraison d'un contenant de poudre KetoCal^MC, des bouteilles KetoCal^MC et KetoVie^MC sont de 51,28, 9,18 et 6,98 $.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **El-Rashidy OF, Nassar MF, Abdel-Hamid IA, et coll.** Modified Atkins diet vs classic ketogenic formula in intractable epilepsy. Acta Neurol Scand 2013;128(6):402-8.
- **Epilepsy Implementation Task Force.** Provincial Guidelines for the management of medically-refractory epilepsy in adults and children who are not candidates for epilepsy surgery. 2016.
- **Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, et coll.** Prevalence and incidence of epilepsy. A systematic review and meta-analysis of international studies. Neurology 2017;88(3):296–303
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)**. Le régime cétogène dans le traitement de l'épilepsie réfractaire (État de connaissances) rédigé par Éric Plante et Valérie Garceau. Québec, QC : INESSS; 2020. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/thematiques/medicaments/medicaments-evaluation-aux-fins-dinscription/avis-au-ministre.html.
- **Karimzadeh P, Moosavian T, Moosavian HR.** Effects of a formula-based ketogenic diet on frefractory epilepsy in 1 to 3 year-old patients under classic ketogenic diet. Iranian Journal of Child Neurology 2019;13(4):83-90
- **Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Auvin S, et coll.** Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. Epilepsia Open 2018;3(2):175-92.
- **Ministère de la santé et en services sociaux (MSSS)**. Liste des produits nutritionnels thérapeutiques couverts par le Programme alimentaire québécois pour le traitement de maladies métaboliques héréditaires. Québec, Qc MSSS; 2019: Disponible à : https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2019/19-923-01W.pdf
- **Spencer S, Huh L**. Outcomes of epilepsy surgery in adults and children. Lancet Neurol 2008;7(6):525-37.
- **van der Louw E, van den Hurk D, Neal E, et coll.** Ketogenic diet guidelines for infants with refractory epilepsy. Europ J Paediatr Neurol 2016;20(6):798-809.

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

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

RAPID RESPONSE[MC] GLUCO-MD

Mesure de la glycémie

Avis transmis au ministre en juin 2020

Marque de commerce : Rapid Response Gluco-MD
Dénomination commune : Réactif quantitatif du glucose dans le sang
Fabricant : BTNX
Forme : Bandelette

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 à la ministre d'inscrire la bandelette Rapid Response[MC] Gluco-MD sur la *Liste des médicaments* du régime général pour la mesure de la glycémie.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La bandelette Rapid Response[MC] Gluco-MD permet de déterminer quantitativement la concentration de glucose dans le sang grâce à une technologie électrochimique. Plusieurs bandelettes de mesure de la glycémie sont actuellement inscrites sur la *Liste des médicaments* du régime général. Chacune est utilisée avec un système de mesure de la glycémie qui lui est propre, et ces systèmes sont dotés de caractéristiques qui les différencient les uns des autres. Il s'agit de la première évaluation des bandelettes Rapid Response[MC] Gluco-MD par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

L'exactitude et la précision du système composé de la bandelette Rapid Response[MC] Gluco-MD et du glucomètre Rapid Response[MC] Gluco-MD ont été évaluées. Les résultats des tests correspondent aux normes fixées pour ces appareils (ISO 15197:2013). Par conséquent, l'INESSS est d'avis que la bandelette Rapid Response[MC] Gluco-MD fournit des résultats exacts et précis.

Il existe un choix étendu de bandelettes dans la *Liste des médicaments*. Ainsi, l'inscription des bandelettes Rapid Response[MC] Gluco-MD représenterait tout au plus un choix supplémentaire pour les patients qui effectuent une autosurveillance de leur glycémie.

En conclusion, l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique de la bandelette Rapid Response[MC] Gluco-MD.

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

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

Le prix par bandelette Rapid Response[MC] Gluco-MD, en format de 50 bandelettes, est de [redacted] $. Actuellement, le prix des bandelettes inscrites sur la *Liste des médicaments* varie de 0,40 à 0,82 $. Selon les statistiques de facturation de la RAMQ du 1er avril 2019 au 31 mars 2020, le coût moyen pondéré de l'ensemble de ces bandelettes est de 0,71 $ par bandelette. Ainsi, le prix par bandelette Rapid Response[MC] Gluco-MD est inférieur à ce coût moyen pondéré.

Analyse d'impact budgétaire

L'analyse d'impact budgétaire soumise par le fabricant repose sur des données épidémiologiques et sur des statistiques de facturation. Selon lui, le nombre de personnes diabétiques augmenterait de [redacted] % par année et l'utilisation des bandelettes suivrait les mêmes tendances. Les parts de marché attribuées au nouveau produit seraient de [redacted] % la première année, de [redacted] % la deuxième année et de [redacted] % la troisième.

L'INESSS juge optimistes les hypothèses associées aux parts de marché. En effet, d'autres bandelettes récemment inscrites par de nouveaux fabricants ont obtenu des parts de marché largement inférieures à celles attendues. Ainsi, il est estimé que le budget de la RAMQ pourrait profiter d'économies négligeables dans les trois premières années suivant l'inscription de Rapid Response[MC] Gluco-MD.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI

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

- Le système de mesure de la glycémie Rapid Response[MC] Gluco-MD répond aux exigences d'exactitude et de précision.
- La nouvelle bandelette est jugée efficiente.
- Le budget de la RAMQ pourrait profiter d'économies négligeables dans les trois premières années suivant l'inscription de Rapid Response[MC] Gluco-MD.

Des références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

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

RUXIENCE[MC]

Lymphome non hodgkinien, leucémie lymphoïde chronique et polyarthrite rhumatoïde

Avis transmis au ministre en juin 2020

Marque de commerce : Ruxience
Dénomination commune : Rituximab
Fabricant : Pfizer
Forme : Solution pour perfusion intraveineuse
Teneur : 10 mg/ml (10 et 50 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 à la ministre d'inscrire Ruxience[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PAR) et d'inscrire Ruxience[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du lymphome non hodgkinien (LNH) et de la leucémie lymphoïde chronique (LLC), si la condition suivante est respectée.

Condition

- Médicament d'exception

Indication reconnue sur les listes des médicaments

- pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérée ou grave, en association avec le méthotrexate, ou encore avec le léflunomide en cas d'intolérance ou de contre-indication au méthotrexate.

  Lors de la demande initiale :

  - la personne doit avoir, avant le début du traitement, 8 articulations ou plus avec synovite active et l'un des 5 éléments suivants :
    - un facteur rhumatoïde positif;
    - des érosions au plan radiologique;
    - un score supérieur à 1 au questionnaire d'évaluation de l'état de santé (HAQ);
    - une élévation de la valeur de la protéine C-réactive;
    - une augmentation de la vitesse de sédimentation;

    et
  - la maladie doit être toujours active malgré un traitement d'une durée suffisante avec un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale alpha (anti-TNFα) inscrit sur les listes de médicaments comme traitement biologique de première intention de la polyarthrite rhumatoïde, ou encore avec un agent biologique possédant un mécanisme d'action différent,

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

inscrit aux mêmes fins, et ce, en cas d'intolérance ou de contre-indication sérieuses aux anti-TNFα.

L'autorisation initiale est donnée pour une période maximale de 6 mois.

Lors d'une demande pour la poursuite du traitement, le médecin doit fournir les données qui permettent de démontrer une réponse au traitement constatée au cours des premiers 6 mois suivant la dernière perfusion. La réponse au traitement est définie par :

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

L'administration du traitement suivant est alors possible si la maladie n'est toujours pas en rémission ou si, à la suite de l'atteinte d'une rémission, la maladie se réactive.

Les demandes de poursuite du traitement sont autorisées pour une période minimale de 12 mois et pour un maximum de 2 traitements.

Un traitement est composé de 2 perfusions de 1 000 mg chacune.

Indications reconnues sur la *Liste des médicaments – Établissements*

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

Un maximum de 8 cycles est autorisé.

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

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

♦ en association avec la fludarabine et la cyclophosphamide, pour le traitement de première intention de la leucémie lymphoïde chronique à cellules B (LLC-B) de stade B ou C de Binet.

Les autorisations pour le rituximab sont données pour un maximum de 6 cycles de traitement. Le rituximab s'administre le premier jour de chaque cycle à la dose de 375 mg/m2 pour le premier cycle et de 500 mg/m2 pour les cycles suivants

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

- en association avec la fludarabine et la cyclophosphamide, pour le traitement de deuxième intention de la leucémie lymphoïde chronique à cellules B (LLC-B) de stade B ou C de Binet chez les personnes n'ayant jamais fait l'essai d'une chimiothérapie à base de rituximab pour cette maladie.

  Les autorisations pour le rituximab sont données pour un maximum de 6 cycles de traitement. Le rituximab s'administre le premier jour de chaque cycle à la dose de 375 mg/m2 pour le premier cycle et de 500 mg/m2 pour les cycles suivants.

- pour le traitement des personnes atteintes d'une leucémie lymphoïde chronique, selon l'indication reconnue pour l'idélalisib.

- pour le traitement des personnes atteintes d'une leucémie lymphoïde chronique, selon l'indication reconnue pour le vénétoclax.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Ruxience[MC] est un médicament biosimilaire du rituximab, dont le produit de référence est Rituxan[MC]. Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique dirigé contre l'antigène CD20 présent à la surface des lymphocytes B. Cet antigène est notamment surexprimé à la surface de ces lymphocytes chez les patients souffrant de LNH à cellules B. De plus, ces lymphocytes joueraient un rôle déterminant dans la pathogénèse de la PAR. Rituxan[MC] est disponible sous deux formes, de teneurs différentes et non substituables, dont l'une est conçue pour une administration par perfusion intraveineuse (I.V.) et l'autre par injection sous-cutanée (Rituxan[MC] SC). Sous sa forme I.V., Rituxan[MC] est inscrit sur les listes des médicaments pour le traitement de la PAR, et sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du LNH et de la LLC, selon certaines conditions. Ruxience[MC], qui s'administre uniquement par voie I.V., est approuvé par Santé Canada pour les mêmes indications que Rituxan[MC]. Il s'agit du deuxième biosimilaire du rituximab évalué par l'INESSS pour le traitement du LNH, de la LLC et de la PAR après Truxima[MC], pour lequel la ministre a sursis à la décision d'inscription, et d'une première évaluation pour Ruxience[MC], celle-ci ayant débuté avant l'octroi de la conformité.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

En accord avec le processus d'évaluation des médicaments biosimilaires mis en place par l'INESSS en avril 2018, l'appréciation de la valeur thérapeutique d'un biosimilaire s'appuie sur l'avis de conformité émis par Santé Canada. Pour le présent dossier, cet avis a été émis le 4 mai 2020. Il vient confirmer que Ruxience[MC] et Rituxan[MC] sont similaires sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les deux produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité. Le critère de la valeur thérapeutique pour Ruxience[MC] est donc satisfait.

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

Le prix de vente garanti d'une fiole de 100 et 500 mg de Rituxan[MC] est de 453,10 et 2 265,50 $, tandis que celui d'une fiole de 100 ou 500 mg de Ruxience[MC] est de [redacted] et [redacted] $, respectivement. Ces derniers prix correspondent à une diminution de [redacted] % par rapport aux prix du produit de référence.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 le traitement du lymphome folliculaire, Rituxan^MC SC est également remboursé. Son coût de traitement, à raison d'une dose fixe de 1 400 mg par cycle de 21 jours, est de 2 889 $. Il est supérieur à celui de Ruxience^MC, qui est plutôt de [redacted] $, lorsqu'utilisé à la même fréquence et selon la posologie recommandée de 375 mg/m^2 par cycle. Ce dernier coût de traitement correspond à une diminution de [redacted] % par rapport à Rituxan^MC SC. Il est calculé pour une personne d'une surface corporelle moyenne de 1,85 m^2.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts non publiée. Elle a pour but de comparer Ruxience^MC à Rituxan^MC dans l'hypothèse d'une efficacité et d'une innocuité similaires. Pour toutes les indications reconnues à Rituxan^MC, il estime que le coût de traitement par Ruxience^MC est [redacted] de [redacted] et [redacted] $ à celui de Rituxan^MC lorsque l'on considère respectivement des fioles contenant 100 et 500 mg.

L'INESSS juge que l'analyse de minimisation des coûts est justifiée, car rien ne porte à croire que les différentes formulations de rituximab I.V. puissent avoir une efficacité et une innocuité différentielles. Par ailleurs, bien que l'efficacité et l'innocuité de Ruxience^MC n'aient jamais été directement comparées à celles de Rituxan^MC SC, il est présumé qu'elles pourraient être somme toute semblables. Cela s'appuie sur le fait que Rituxan^MC SC a été jugée comparable à Rituxan^MC (INESSS 2018) et ainsi, indirectement, les conclusions peuvent s'étendre à Ruxience^MC. Pour le traitement du LNH, de la LLC et de la PAR, le coût d'un traitement par Ruxience^MC est inférieur d'environ [redacted] % à celui de Rituxan^MC. Cette différence de coût se retrouve toutefois réduite dans la comparaison avec Rituxan^MC SC pour le traitement du lymphome folliculaire ([redacted] %). Le calcul de la dose de Ruxience^MC est effectué en tenant compte d'une surface corporelle moyenne de 1,85 m^2.

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

Suivi des patients

Le rituximab doit être administré par perfusion intraveineuse et nécessite une surveillance étroite en raison du potentiel d'effets indésirables graves lors de son administration. Les patients atteints d'un LNH ou d'une LLC reçoivent le rituximab en établissements de santé en vertu de la circulaire ministérielle 2000-028. Quant aux patients atteints de PAR, qui sont surtout traités en contexte ambulatoire, ils ont accès à un réseau des cliniques de perfusion privées financées par le fabricant de Rituxan^MC. Le fabricant de Ruxience^MC nous a confirmé qu'il met présentement en place un programme de soutien aux patients similaire à celui qui existe présentement, y compris un réseau de cliniques de perfusion à travers le Québec. Ainsi, une hausse du nombre de demandes de perfusion dans le réseau public n'est pas attendue.

Données de transfert

L'INESSS a effectué une recherche documentaire afin de relever des données d'efficacité et d'innocuité chez des patients pour qui Ruxience^MC remplace le produit de référence (*switch*). Une étude d'équivalence (Cohen 2016, Cohen 2018) effectuée sur des patients atteints de PAR a été analysée. Elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de Rituxan^MC, de Ruxience^MC ou d'un transfert de traitement du produit de référence au biosimilaire. Les résultats montrent que la transition des patients de Rituxan^MC 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).

Ruxience[MC] est sécuritaire et procure un profil d'efficacité et d'innocuité comparable au produit de référence, sans être associée à un risque accru d'immunogénicité.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement de Ruxience[MC] pour le traitement du LNH, de la LLC et de la PAR. Elle repose principalement sur des données de facturation, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre annuel de fioles de 100 mg et de 500 mg de Rituxan[MC] en établissement de santé	100 mg : [redacted][a] 500 mg : [redacted][a]	21 634[b]
Nombre annuel de fioles de 100 mg et de 500 mg de Rituxan[MC] en pharmacie communautaire[a]	100 mg : [redacted][a] 500 mg : [redacted][a]	269[b,c]
Marché touché par l'arrivée du biosimilaire	[redacted] %	100 %
Répartition du marché entre la PAR et l'oncologie Établissements de santé Pharmacies communautaires	 [redacted] % / [redacted] % [redacted] % / [redacted] %	s. o.
Proportion de patients assurés par le régime public d'assurance médicaments	[redacted] %	s. o.
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché de Ruxience[MC] (3 ans) Oncologie PAR	 [redacted] %, [redacted] % et [redacted] % [redacted] %, [redacted] % et [redacted] %	 55 %, 88 % et 98 % 100 %
COÛT DES TRAITEMENTS		
Prix d'une fiole de Ruxience[MC]	100 mg : [redacted] $ 500 mg : [redacted] $	100 mg : [redacted] $ 500 mg : [redacted] $
Prix d'une fiole de Rituxan[MC]	100 mg : 453,10 $ 500 mg : 2 265,50 $	100 mg : 453,10 $ 500 mg : 2 265,50 $

PAR : Polyarthrite rhumatoïde; s. o. : Sans objet.

a Étant donné que les données des années 1, 2 et 3 sont très similaires, seules celles de la première année sont indiquées à des fins de simplification du tableau.

b Correspond au nombre de fioles équivalent à 500 mg de rituximab.

c Correspond au nombre de fioles de 500 mg extrapolé pour le traitement de la PAR selon les statistiques de facturation de la RAMQ sur la période du 1er mars 2014 au 29 février 2020.

Selon le fabricant, au cours des trois premières années suivant l'inscription de Ruxience[MC] pour le traitement du LNH, de la LLC et de la PAR, des économies de l'ordre de [redacted] $ sont attendues sur le budget de la RAMQ et des établissements de santé.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, il a apporté des modifications sur un ensemble de valeurs. Celle ayant le plus d'effet sur les résultats porte sur l'évolution du marché du rituximab. En s'appuyant sur les données de vente de produits pharmaceutiques du Canadian Drugstore & Hospital (CDH) d'IQVIA[MC] pour son utilisation en établissements de santé et sur les statistiques de facturation sur la période du 1er mars 2014 au

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

29 février 2020 pour la RAMQ, l'INESSS estime que ces deux marchés seraient plutôt en diminution. Cette modification diminue les économies estimées.

Impacts budgétaires de l'inscription de Ruxience[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du lymphome non hodgkinien et de la leucémie lymphoïde chronique ainsi que sur les listes des médicaments pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements[a]	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
Nombre de fioles[b]	11 899	18 393	19 765	50 057
RAMQ[c]	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
Nombre de fioles[b]	269	394	432	1 095
IMPACT NET				
Établissements	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
RAMQ[d]	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
Total	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, économies les plus faibles[e]			[redacted] $
	Sur 3 ans, économies les plus élevées[f]			[redacted] $

a Les estimations tiennent compte du remboursement de Ruxience[MC] pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique et du lymphome non hodgkinien.

b Correspond au nombre de fioles équivalent à 500 mg de rituximab.

c Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste. Elles tiennent compte du remboursement de Ruxience[MC] pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

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

e Les estimations sont réalisées en tenant compte de parts de marché plus faibles pour Ruxience[MC] au sein des établissements de santé (45 %, 60 % et 80 %), ainsi qu'un nombre plus faible de fioles (242, 355 et 389) remboursées par la RAMQ.

f Les estimations sont réalisées en tenant compte de parts de marché plus élevées pour Ruxience[MC] au sein des établissements de santé (80 %, 100 % et 100 %), ainsi qu'un nombre plus élevé de fioles (390, 666 et 882) remboursées par la RAMQ.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, si Rituxan[MC] devait être remplacé par Ruxience[MC] chez les nouveaux patients traités, des économies d'environ [redacted] $ et [redacted] $ pourraient être générées sur le budget des établissements de santé et sur celui de la RAMQ, respectivement, au cours des trois premières années suivant son inscription. À noter que les économies estimées sont probablement sous-estimées étant donné que certains établissements de santé pourraient transférer tous leurs patients (y compris les patients présentement traités par Rituxan[MC]) au biosimilaire, et ce, dès la première année.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI

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

- L'avis de conformité émis par Santé Canada vient confirmer que Ruxience[MC] et Rituxan[MC] sont similaires sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les deux produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité.
- La nouvelle formulation est jugée efficiente.
- Des économies totales d'environ [redacted] $ pourraient être générées sur le budget du système de santé au cours des trois premières années suivant son inscription.

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

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Truxima[MC] a été évalué par l'INESSS en novembre 2019 pour le traitement du LNH, de la LLC et de la PAR (Avis d'inscription – Avec conditions). La décision de la ministre est en sursis. Advenant son inscription, et dépendamment de son indication reconnue, il pourrait également devenir un comparateur de Ruxience[MC].

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Cohen SB, Burgos-Vargas R, Emery P, et coll.** Extension Study of PF-05280586, a potential rituximab biosimilar, versus rituximab in subjects with active rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2018;70(11):1598-606.
- **Cohen S, Emery P, Greenwald M, et coll.** A phase I pharmacokinetics trial comparing PF-05280586 (a potential biosimilar) and rituximab in patients with active rheumatoid arthritis. Br J Clin Pharmacol. 2016;82(1):129-38.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Truxima[MC]- Produit biosimilaire – Traitement du lymphome non hodgkinien, de la leucémie lymphoïde chronique et de la polyarthrite rhumatoïde. Québec, Qc INESSS; 2019: Disponible à https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Novembre_2019/Truxima_2019_10.pdf
- **Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS).** Responsabilités des établissements en regard de la chimiothérapie contre le cancer, Circulaire 2000-028, 2000, 4 p.

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

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

RYBELSUS[MC]

Diabète de type 2

Avis transmis au ministre en juin 2020

Marque de commerce : Rybelsus
Dénomination commune : Sémaglutide
Fabricant : N. Nordisk
Forme : Comprimé
Teneurs : 3 mg, 7 mg et 14 mg

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande à la ministre d'inscrire Rybelsus[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement du diabète de type 2, si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

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

Indication reconnue pour le paiement

- pour le traitement des personnes diabétiques de type 2, en association avec la metformine lorsqu'une sulfonylurée est contre-indiquée, non tolérée ou inefficace.

  L'autorisation est donnée pour une dose maximale quotidienne de 14 mg.

  Par inefficacité, on entend une non-atteinte de la valeur d'hémoglobine glyquée ($HbA1_c$) adaptée au patient.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le sémaglutide est le premier analogue du peptide-1 apparenté au glucagon (GLP-1) disponible pour la voie orale. Cette incrétine se lie au récepteur spécifique GLP-1 des cellules bêta du pancréas, ce qui stimule la sécrétion d'insuline en présence d'une glycémie élevée. Il s'administre une fois par jour le matin, au moins 30 minutes avant le déjeuner ou un autre médicament et doit être pris avec 120 ml d'eau ou moins.

Il est indiqué pour « le traitement d'appoint à un régime alimentaire et à un programme d'exercice afin d'améliorer la maîtrise de la glycémie chez les adultes atteints de diabète sucré de type 2 :

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

- en monothérapie lorsque la metformine est jugée inappropriée en raison d'une intolérance ou de contre-indications;
- en association avec d'autres produits médicinaux pour le traitement du diabète. »

Plusieurs antidiabétiques oraux, telles la metformine (Glucophage[MC] et versions génériques) et les sulfonylurées, sont inscrits sur les listes pour le traitement du diabète de type 2. Dans la section des médicaments d'exception, plusieurs inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4), telle la sitagliptine (Januvia[MC]), ou du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2), telle l'empagliflozine (Jardiance[MC]), ont une indication de paiement en association avec la metformine, lorsqu'une sulfonylurée est contre-indiquée, non tolérée ou inefficace. Le fabricant demande que le sémaglutide oral soit inscrit avec cette indication de paiement, qui est également celle du sémaglutide injectable (Ozempic[MC]). Deux autres analogues du GLP-1, le liraglutide (Victoza[MC]) et le dulaglutide (Trulicity[MC]), sont inscrits sur les listes pour une indication de paiement plus restreinte, soit en association avec la metformine chez les diabétiques dont l'indice de masse corporelle (IMC) est supérieur à 30 kg/m^2, lorsqu'un inhibiteur de la DPP-4 est contre-indiqué, non toléré ou inefficace. Il s'agit de la première évaluation de Rybelsus[MC] par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Besoin de santé

Les personnes diabétiques sont exposées à un risque accru de maladie cardiovasculaire, de néphropathie chronique, de cécité et d'amputation. Une prise en charge optimale du diabète réduit les risques de complications. Cependant, un grand nombre de patients n'atteignent pas les valeurs cibles glycémiques recommandées. Il est donc important d'offrir à ces patients plusieurs options de traitement. Ainsi, il y a un besoin important d'élargir l'arsenal thérapeutique en diabète afin d'avoir des traitements ayant des mécanismes d'action complémentaires, qui sont bien tolérés et dont l'efficacité sur la prévention des complications et la mortalité est démontrée. Finalement, il y a des patients qui ne désirent pas ou ne peuvent pas recevoir des traitements injectables.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, les études PIONEER 2 (Rodbard 2019), PIONEER 3 (Rosenstock 2019), PIONEER 4 (Pratley 2019) et PIONEER 6 (Husain 2019) ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Finalement, l'INESSS a apprécié une méta-analyse en réseau (Nuhoho 2019).

Comparaison avec l'empagliflozine

L'essai PIONEER 2 est une étude multicentrique de non-infériorité et de supériorité, à répartition aléatoire et à devis ouvert. D'une durée de 52 semaines, il a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du sémaglutide à celles de l'empagliflozine, en association avec la metformine. L'étude regroupe 822 diabétiques de type 2 dont le contrôle glycémique était non optimal en dépit d'un traitement à une dose stable de 1 500 mg ou plus de metformine. Les participants ont reçu le sémaglutide par voie orale à la dose de 14 mg une fois par jour ou l'empagliflozine à la dose quotidienne de 25 mg, après une période de titration de 8 semaines. Un traitement de secours était permis en cas d'hyperglycémie et pour les patients qui arrêtaient le traitement à l'étude, mais restaient dans l'étude.

Le paramètre d'évaluation principal est la variation de l'hémoglobine glyquée ($HbA1_c$) à 26 semaines, par rapport à la valeur initiale. Le critère de non-infériorité est satisfait lorsque la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) de la différence d'$HbA1_c$ entre les traitements ne dépasse pas

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

0,4 %. Si la non-infériorité est démontrée, un test de supériorité sur la variation de l'$HbA1_c$ et le poids est effectué selon une approche statistique séquentielle. Les principaux résultats selon le *treatment policy estimand* (estimation faite au moyen d'une analyse de covariance à l'aide des données obtenues, indépendamment de l'arrêt du traitement à l'étude ou de l'utilisation d'un traitement de secours) sont les suivants.

Principaux résultats de l'étude PIONEER 2 (Rodbard 2019)

Paramètre d'efficacité[a]	**Sémaglutide 14 mg (n = 411)**	**Empagliflozine 25 mg (n = 410)**	**Différence (IC95 %) valeur p**
Variation $HbA1_c$ (%)	-1,3	-0,9	-0,4 (-0,6 à -0,3) p < 0,0001[b]
Variation poids corporel (kg)	-3,8	-3,7	-0,1 p = 0,7593

$HbA1_c$: Hémoglobine glyquée; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; kg : Kilogramme.

a Variation moyenne après 26 semaines de traitement comparativement à la valeur initiale. Estimation faite au moyen d'une analyse de covariance à l'aide des données obtenues, indépendamment de l'arrêt du traitement à l'étude ou de l'utilisation d'un traitement de secours (*treatment policy estimand*).

b Valeur p pour l'analyse de non-infériorité et de supériorité.

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

- Cette étude est jugée de bonne qualité méthodologique malgré son devis ouvert.
- Elle inclut un bon nombre de sujets. La répartition aléatoire a été effectuée de façon adéquate.
- La durée de l'étude est suffisante pour évaluer l'effet différentiel hypoglycémiant des médicaments.
- Les caractéristiques de base des patients sont bien détaillées et comparables entre les groupes. Les patients présentaient une $HbA1_c$ moyenne de 8,1 %, un poids moyen de 91,6 kg et un âge moyen de 58 ans. La population incluse est représentative des patients diabétiques de type 2 qui seraient traités en pratique clinique au Québec, ce qui appuie la validité externe.
- Le comparateur est adéquat puisqu'il s'agit d'un inhibiteur du SGLT2 largement utilisé en clinique et remboursé à l'intention de traitement visée par le fabricant.
- Le paramètre d'évaluation principal est pertinent puisqu'il s'agit d'un marqueur de substitution reconnu.
- La marge de non-infériorité prédéfinie de 0,4 % est adéquate et correspond à celle préconisée par les agences réglementaires.
- Le plan statistique est adéquat et bien conçu. L'*estimand* primaire est approprié, car il reflète le principe d'intention de traitement. Il y a eu ajustement à la multiplicité de certaines analyses, ce qui permet de contrôler l'erreur de type 1. Toutefois, plusieurs paramètres pertinents demeurent exploratoires, notamment la variation de l'$HbA1_c$ à 52 semaines, la qualité de vie et l'estimation de l'effet du traitement dans un scénario hypothétique voulant que tous les patients maintiennent le traitement à l'étude sans traitement de secours (*trial product estimand*).

Les résultats à 26 semaines démontrent qu'en association avec la metformine, le sémaglutide est supérieur à l'empagliflozine quant au contrôle glycémique. La différence observée entre les deux traitements est jugée cliniquement significative, mais modeste. L'estimation de l'effet du traitement selon le *trial product estimand*, portant sur la variation de l'$HbA1_c$, confirme celle de l'analyse principale. Il importe de mentionner que 1,9 % des patients du groupe sémaglutide ont eu recours à un traitement de secours avant la 26e semaine de l'étude, comparativement à 1,2 % des patients du groupe empagliflozine.

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

De plus, les données exploratoires suggèrent que l'effet du traitement se maintient à 52 semaines. Finalement, pour la perte pondérale, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les traitements.

Au cours de l'essai, la proportion de patients ayant cessé leur traitement en raison de la survenue d'effets indésirables de toute cause est plus élevée dans le groupe recevant le sémaglutide, soit 10,7 %, alors que le pourcentage est de 4,4 % dans le groupe empagliflozine. Les effets indésirables du sémaglutide oral les plus souvent rapportés sont de nature gastro-intestinale. Ils incluent les nausées, les vomissements et les diarrhées, effets généralement attendus avec cette classe de médicaments. Les épisodes d'hypoglycémie graves ou symptomatiques sont peu fréquents. La rétinopathie diabétique est survenue plus fréquemment dans le groupe qui recevait le sémaglutide (3,4 %) que dans celui recevant l'empagliflozine (1,2 %). Selon les investigateurs, l'augmentation de la rétinopathie pourrait être attribuée à la diminution rapide de la glycémie observée avec le sémaglutide. Un décès a été signalé dans le groupe qui recevait l'empagliflozine, mais la cause était indéterminée.

Comparaison avec la sitagliptine

L'essai PIONEER 3 est une étude multicentrique de non-infériorité et de supériorité, à répartition aléatoire et à double insu. D'une durée de 78 semaines, il a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du sémaglutide à celles de la sitagliptine, en association avec la metformine avec ou sans une sulfonylurée. L'étude regroupe 1 864 diabétiques de type 2 dont le contrôle glycémique était non optimal en dépit d'un traitement à la dose stable de 1 500 mg ou plus de metformine, avec ou sans sulfonylurée. Les participants ont reçu le sémaglutide par voie orale aux doses de 3, 7 ou 14 mg une fois par jour, après une période de titration, ou la sitagliptine à la dose quotidienne de 100 mg. Un traitement de secours était permis en cas d'hyperglycémie.

Le paramètre d'évaluation principal est la variation d'$HbA1_c$ après 26 semaines, par rapport à la valeur initiale. Le critère de non-infériorité est satisfait lorsque la borne supérieure de l'IC95 % de la différence d'$HbA1_c$ entre les traitements ne dépasse pas 0,3 %. Si la non-infériorité est démontrée, un test de supériorité sur la variation de l'$HbA1_c$ et le poids est effectué selon une approche statistique séquentielle pour chaque dose de traitement à l'étude. Les principaux résultats selon le *treatment policy estimand* 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).

Principaux résultats de l'étude PIONEER 3 (Rosenstock 2019)

Paramètre d'efficacité[a]	Sémaglutide 3 mg (n = 466)	Sémaglutide 7 mg (n = 465)	Sémaglutide 14 mg (n = 465)	Sitagliptine 100 mg (n = 467)
Variation $HbA1_c$ (%)	-0,6	-1	-1,3	-0,8
Différence c. sitagliptine (IC95 %)	0,2 (0,0 à 0,3)	-0,3 (-0,4 à 0,1)	-0,5 (-0,6 à -0,4)	
Valeur p	p = 0,008[b]	p < 0,001[c]	p < 0,001[c]	
Variation poids corporel (kg)	-1,2	-2,2	-3,1	-0,6
Différence c. sitagliptine (Valeur p)	-0,6 (p = 0,02)[d]	-1,6 (p < 0,001)	-2,5 (p < 0,001)	

$HbA1_c$: Hémoglobine glyquée; IC95% : Intervalle de confiance à 95 %; kg : Kilogramme.

a Variation moyenne après 26 semaines de traitement comparativement à la valeur initiale. Estimation faite au moyen d'une analyse de covariance à l'aide des données obtenues, indépendamment de l'arrêt du traitement à l'étude ou de l'utilisation d'un traitement de secours (*treatment policy estimand*).

b Valeur p pour l'analyse de non-infériorité.

c Valeur p pour l'analyse de supériorité.

d Paramètre exploratoire selon l'approche statistique séquentielle.

Il s'agit d'une étude ayant un devis et une population à l'étude similaires à ceux de l'étude PIONEER 2. Ainsi, les éléments clés relevés durant l'analyse de l'étude PIONEER 3 sont les mêmes, hormis pour les suivants :

- Le double insu permet d'améliorer la qualité méthodologique.
- Environ la moitié des patients à l'étude recevaient la metformine en concomitance avec une sulfonylurée. Ainsi, la population à l'étude est représentative de celle visée par l'indication de paiement demandée par le fabricant.
- Le comparateur est adéquat puisqu'il s'agit d'un inhibiteur de la DPP-4 utilisé en pratique clinique et remboursé à l'intention de traitement visée par le fabricant.
- La marge de non-infériorité prédéfinie de 0,3 % est adéquate.

Les résultats à 26 semaines démontrent qu'en association avec la metformine avec ou sans sulfonylurée, le sémaglutide aux doses quotidiennes de 7 ou 14 mg est supérieur à la sitagliptine quant au contrôle glycémique. La différence observée entre les traitements est jugée cliniquement significative pour la dose de 14 mg et modeste pour la dose de 7 mg. Les résultats selon le *trial product estimand*, portant sur la variation de l'$HbA1_c$, confirment ceux obtenus dans l'analyse principale. Il importe de mentionner que 2,4 % des patients du groupe sémaglutide 7 mg et 1,1 % du groupe 14 mg ont eu recours à un traitement de secours avant la 26e semaine de l'étude, comparativement à 2,8 % des patients du groupe sitagliptine. De plus, les données exploratoires suggèrent que l'effet se maintient à 52 semaines. Finalement, bien que la stabilisation du poids, voire une perte de poids, soit bénéfique à tout patient, la perte pondérale provoquée par le sémaglutide (toute dose confondue) n'est pas cliniquement significative comparativement à celle provoquée par la sitagliptine, puisqu'elle n'atteint pas le seuil de pertinence clinique de 5 % reconnu par l'INESSS.

Au cours de l'essai, la proportion de patients ayant cessé leur traitement en raison de la survenue d'effets indésirables de toute nature est plus importante dans le groupe recevant le sémaglutide 14 mg, soit 11,6 %, alors que ce pourcentage est de 5,8 % dans le groupe recevant le sémaglutide 7 mg et de 5,2 % dans le groupe recevant la sitagliptine. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec le sémaglutide, par rapport à la sitagliptine, sont de nature gastro-intestinale, et surviennent plus

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

fréquemment avec la dose de 14 mg. La fréquence des épisodes d'hypoglycémie grave ou symptomatique est plus élevée chez les patients traités également avec une sulfonylurée, et ce, dans tous les groupes.

Comparaison avec le liraglutide

L'essai PIONEER 4 est une étude multicentrique de non-infériorité et de supériorité, à répartition aléatoire et à double insu. D'une durée de 52 semaines, il a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du sémaglutide à celles du liraglutide, en association avec la metformine avec ou sans un inhibiteur du SGLT2. L'étude regroupe 711 diabétiques de type 2 dont le contrôle glycémique était non optimal en dépit d'un traitement à la dose stable de 1 500 mg ou plus de metformine avec ou sans inhibiteur du SGLT2. Les participants ont reçu selon un ratio 2:2:1 soit :

- le sémaglutide par voie orale à la dose quotidienne de 14 mg, après une période de titration de huit semaines;
- le liraglutide par voie sous-cutanée à la dose quotidienne de 1,8 mg, après une période de titration de deux semaines;
- un placebo.

Un traitement de secours était permis en cas d'hyperglycémie.

Le paramètre d'évaluation principal est la variation d'$HbA1_c$ après 26 semaines, par rapport à la valeur initiale. Le critère de non-infériorité est satisfait lorsque la borne supérieure de l'IC95 % de la différence d'$HbA1_c$ entre les traitements actifs ne dépasse pas 0,4 %. Si la supériorité sur le placebo et la non-infériorité par rapport au liraglutide sont démontrées, un test de supériorité sur la variation de l'$HbA1_c$ et le poids est effectué selon une approche statistique séquentielle. Les principaux résultats selon le *treatment policy estimand* sont les suivants.

Principaux résultats de l'étude PIONEER 4 (Pratley 2019)

Paramètre d'efficacité[a]	**Sémaglutide 14 mg (n = 285)**	**Liraglutide 1,8 mg (n = 284)**	**Placebo (n = 142)**
Variation $HbA1_c$ (%)	-1,2	-1,1	-0,2
Différence c. placebo (IC95 %), valeur p	-1,1 (-1,2 à -0,9), p < 0,0001		
Différence c. liraglutide (IC95 %), valeur p	-0,1 (-0,3 à 0), p = 0,0645		
Variation poids corporel (kg)	-4,4	-3,1	-0,5
Différence c. placebo (IC95 %), valeur p	-3,8 (-4,7 à -3,0), p < 0,0001		
Différence c. liraglutide (IC95 %), valeur p	-1,2 (-1,9 à -0,6), p = 0,0003		

$HbA1_c$: Hémoglobine glyquée; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; kg : Kilogramme.

a Variation moyenne après 26 semaines de traitement comparativement à la valeur initiale. Estimation faite au moyen d'une analyse de covariance à l'aide des données obtenues, indépendamment de l'arrêt du traitement à l'étude ou de l'utilisation d'un traitement de secours (*treatment policy estimand*).

Il s'agit d'une étude ayant un devis et une population similaires à ceux des études PIONEER 2 et PIONEER 3. Ainsi, les éléments clés relevés durant l'analyse de l'étude PIONEER 4 sont les mêmes, sauf pour les suivants :

- Environ le quart des patients à l'étude recevaient la metformine en concomitance avec un inhibiteur du SGLT2. La population à l'étude n'est donc pas tout à fait représentative de celle visée par l'indication de paiement demandée par le fabricant.
- Le comparateur actif est approprié puisqu'il s'agit d'un analogue du GLP-1 utilisé en pratique clinique. Toutefois, il ne s'agit pas d'un comparateur adéquat dans le contexte de la demande

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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'inscription puisqu'il n'est pas remboursé à la même intention de traitement que celle visée par le fabricant.

- L'adhésion thérapeutique n'a pas été formellement évaluée.

Les résultats à 26 semaines démontrent qu'en association avec la metformine et un inhibiteur du SGLT2, le sémaglutide est non inférieur au liraglutide quant au contrôle glycémique. Bien que la stabilisation du poids, voire une perte de poids, soit bénéfique à tout patient, la perte pondérale provoquée par le sémaglutide n'est pas cliniquement significative comparativement à celle provoquée par le liraglutide, puisqu'elle n'atteint pas le seuil de pertinence clinique de 5 % reconnu par l'INESSS.

Au cours de l'essai, la proportion de patients ayant cessé leur traitement en raison de la survenue d'effets indésirables de toute nature est plus importante dans le groupe recevant le sémaglutide, soit 11 %, ce pourcentage étant de 9 % dans le groupe recevant le liraglutide. La proportion d'effets indésirables rapportés est de 80 % avec le sémaglutide comparativement à 74 % avec le liraglutide. Les effets indésirables les plus fréquents dans les deux groupes de traitements actifs sont de nature gastro-intestinale. Il y a eu huit décès au total pendant l'étude, mais selon les investigateurs, aucun n'était lié au traitement antidiabétique reçu.

Bénéfice cardiovasculaire

L'étude PIONEER 6 (Husain) est une étude de non-infériorité, à répartition aléatoire et à double insu. Elle a pour but d'évaluer l'effet sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires du sémaglutide par voie orale à la dose quotidienne de 14 mg comparativement à celui du placebo, et ce, en ajout aux traitements standards tels que les antihypertenseurs, les hypolipémiants, les antidiabétiques et les antiplaquettaires. D'une durée médiane de 15,9 mois, elle regroupe 3 183 diabétiques de type 2, qui présentent soit une maladie cardiovasculaire, une néphropathie chronique ou un haut risque de maladie cardiovasculaire. Le paramètre d'évaluation principal est un critère composé défini par la survenue d'un décès de cause cardiovasculaire, d'un infarctus du myocarde non fatal ou d'un accident vasculaire cérébral non fatal. Le critère de non-infériorité est satisfait lorsque la borne supérieure de l'IC95 % du rapport des risques instantanés (RRI) est inférieure à 1,8. Si la non-infériorité était démontrée, la supériorité était testée.

Les résultats démontrent que le sémaglutide est non inférieur au placebo pour le paramètre d'évaluation principal puisque la borne supérieure de l'IC95% est inférieure à 1,8, pour un RRI de 0,79 (IC95% : 0,57 à 1,11, $p < 0,001$ pour la non-infériorité et $p = 0,17$ pour la supériorité). Les paramètres d'évaluation secondaires sont considérés comme exploratoires vu l'absence d'ajustement à la multiplicité des analyses. Ainsi, cette étude de bonne qualité méthodologique montre que le sémaglutide oral n'augmente pas la survenue de certains événements cardiovasculaires majeurs. Elle n'a toutefois pas démontré de bénéfice cardiovasculaire.

Méta-analyse en réseau

En l'absence d'une étude comparant directement l'efficacité du sémaglutide oral à celle du sémaglutide injectable, le fabricant a soumis une méta-analyse en réseau (Nuhoho). Cette méta-analyse inclut 27 études majoritairement à répartition aléatoire et contrôlées à double insu, permettant la comparaison entre tous les analogues du GLP-1 injectables et le sémaglutide oral à la dose quotidienne de 14 mg pour le traitement du diabète de type 2, en association avec la metformine avec ou sans antidiabétique additionnel. Toutefois, seule la comparaison indirecte entre le sémaglutide oral et le sémaglutide

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

injectable est retenue, car ce dernier est le seul analogue du GLP-1 ayant l'indication de paiement visée. Les paramètres d'évaluation sont notamment la variation de l'$HbA1_c$ et du poids, après 26 semaines de traitement, par rapport à la valeur initiale. Tous les paramètres d'évaluation sont mesurés le plus près possible de la semaine 26. Les données entre la semaine 22 et 26 ont été considérées.

L'évaluation de cette méta-analyse a fait ressortir les éléments suivants :

- La stratégie de recherche et le plan statistique sont détaillés.
- Cette méta-analyse en réseau est jugée de qualité méthodologique adéquate considérant la qualité des études incluses.
- L'ampleur des intervalles de crédibilité (ICr), notamment pour les paramètres d'évaluation d'intérêt, illustre la fiabilité des résultats obtenus.
- Les caractéristiques des études incluses et des patients à l'étude sont détaillées dans le supplément. Bien que les populations des études incluses reflètent globalement celles des études PIONEER 3 et PIONEER 4, les traitements de fond varient d'une étude à l'autre. De plus, il importe de mentionner que certaines études, dont SUSTAIN-2 (Ahrén 2017) et SUSTAIN-7 (Pratley 2018), qui ont été appréciées par l'INESSS, ont été conçues pour évaluer les paramètres d'intérêt au-delà de 26 semaines de traitement au sémaglutide injectable.

Les résultats suggèrent qu'à 26 semaines, l'efficacité du sémaglutide oral 14 mg est similaire à celle du sémaglutide injectable 0,5 et 1 mg, notamment en ce qui concerne la variation de l'$HbA1_c$ et du poids. Les résultats principaux sont les suivants :

- Différence entre sémaglutide oral et sémaglutide injectable 1 mg :
  - Variation $HbA1_c$: 0,21 % (ICr95 % -0,03 à 0,46);
  - Variation poids corporel : 0,63 kg (ICr95 % -0,28 à 1,52).
- Différence entre sémaglutide oral et sémaglutide injectable 0,5 mg :
  - Variation HbA1c : - 0,04 % (ICr95 % -0,29 à 0,22);
  - Variation poids corporel : - 0,77 kg (ICr95 % -1,72 à 0,15).

Il y a toutefois une tendance vers une diminution plus importante de l'$HbA1_c$, bien que cliniquement modeste, en faveur du sémaglutide injectable 1 mg et l'ICr croise à peine la valeur nulle. À la lumière de ces observations, l'INESSS est d'avis que la conclusion d'une efficacité similaire entre le sémaglutide oral 14 mg et le sémaglutide injectable 1 mg est empreinte d'incertitude.

Perspective du patient

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu une lettre d'une association de patients (*Type 2 Diabetes Experience Exchange*) qui soutient notamment que les patients préfèrent généralement l'utilisation des traitements par voie orale plutôt que les traitements injectables, ces derniers étant associés à des enjeux psychologiques.

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu une lettre d'un comité de cliniciens et une lettre d'un infirmier ayant agi à titre de consultant du fabricant. Les éléments mentionnés ci-après proviennent de ces cliniciens ainsi que de ceux 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).

Le diabète de type 2 est une maladie chronique prévalente qui se traite à l'aide de plusieurs médicaments et, ultimement, par insuline. Selon certains cliniciens, bien que la première intention de traitement demeure la metformine, l'utilisation des médicaments ayant démontré un bénéfice cardiovasculaire devrait être envisagée le plus tôt possible dans l'arsenal thérapeutique. Présentement, le remboursement de ces traitements par le régime public oblige généralement l'essai d'une sulfonylurée ou d'un inhibiteur de la DPP-4 au préalable, en plus de la metformine.

Bien qu'il y ait un besoin de nouveaux traitements efficaces et bien tolérés qui préviennent les complications macrovasculaires et microvasculaires ainsi que la mortalité associées au diabète, l'intérêt d'avoir un analogue du GLP-1 additionnel est limité à sa formulation orale qui pourrait servir d'alternative chez les patients ne pouvant avoir recours à un traitement injectable. Certains cliniciens mentionnent toutefois que certains patients pourraient avoir de la difficulté à adhérer au sémaglutide oral, vu son schéma posologique contraignant.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription qui se sont prévalus de leur droit de vote sont majoritairement d'avis que la valeur thérapeutique du sémaglutide oral est démontrée pour le traitement du diabète de type 2, en association avec la metformine.

Motifs de la position majoritaire

- Les essais cliniques sont de bonne qualité méthodologique.
- En association avec la metformine, le sémaglutide oral est plus efficace que l'empagliflozine ou la sitagliptine, quant au contrôle glycémique. L'ampleur du bénéfice varie de modeste à importante, selon le comparateur.
- En association avec la metformine, le sémaglutide oral est aussi efficace que le liraglutide.
- Malgré l'absence d'un essai comparatif, les résultats d'une comparaison indirecte suggèrent que le sémaglutide oral est statistiquement aussi efficace que le sémaglutide injectable sur le contrôle glycémique. Toutefois, cette conclusion est empreinte d'incertitude.
- Les effets indésirables les plus fréquents du sémaglutide oral sont, comme observés avec la formulation injectable, de nature gastro-intestinale.
- Le sémaglutide oral représente un choix supplémentaire parmi les antidiabétiques tels les inhibiteurs de la DPP-4 et du SGLT2. De plus, il s'agit du seul analogue du GLP-1 disponible sous forme orale. Ainsi, il permet de combler un besoin pour les patients qui ne peuvent ou ne désirent pas avoir recours à un analogue du GLP-1 injectable.

Motifs de la position minoritaire

- Bien que, sur la seule base d'une étude de comparaison indirecte, le sémaglutide oral soit statistiquement similaire au sémaglutide injectable sur le contrôle glycémique, il semble y avoir une tendance en faveur du sémaglutide injectable à la dose de 1 mg; cela sème un doute sur l'équivalence entre les deux médicaments.
- Aucune donnée ne permet de démontrer que le sémaglutide oral entraîne une amélioration de l'adhésion thérapeutique comparativement au sémaglutide injectable. De surcroît, le schéma posologique du sémaglutide oral peut être contraignant 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).

- En raison des options présentement inscrites sur les listes, tels les inhibiteurs de la DPP-4 et du SGLT2, le sémaglutide oral représente tout au plus une option de traitement supplémentaire.

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

Le prix de vente garanti d'un comprimé de sémaglutide 3, 7 ou 14 mg est de [redacted] $. Le coût de traitement mensuel (30 jours), à la dose de 7 ou 14 mg une fois par jour, est de [redacted] $. Ce coût est supérieur à celui des inhibiteurs de la DPP-4 (63 à 79 $), à celui des inhibiteurs du SGLT2 (74 à 79 $) ainsi qu'à celui des analogues du GLP-1 (137 à 209 $). Aux coûts mentionnés ci-dessus s'ajoute celui de la metformine (1 à 3 $). Notons que certains médicaments de la classe des inhibiteurs de la DPP-4 et du SGLT2 sont inscrits en association à doses fixes avec de la metformine (69 à 82 $).

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse coût-utilité non publiée comparativement aux inhibiteurs du SGLT2 et inhibiteurs de la DPP-4 et une analyse de minimisation des coûts non publiée comparativement aux analogues du GLP-1.

Comparaison avec les inhibiteurs du SGLT2 et de la DPP-4

L'analyse coût-utilité soumise a notamment comme objectif l'estimation des ratios coût-utilité incrémentaux (RCUI) du sémaglutide 14 mg une fois par jour comparativement à la sitagliptine et à l'empagliflozine, tous en association avec la metformine ou en association avec la metformine et une sulfonylurée, pour le traitement du diabète de type 2. En se basant sur les données cliniques analysées, l'INESSS a retenu les analyses par rapport à l'empagliflozine en association avec la metformine et par rapport à la sitagliptine en association avec la metformine avec ou sans sulfonylurée. L'analyse probabiliste :

- repose sur le modèle de microsimulation *Economics and Health Outcomes Model of Type 2 Diabetes Mellitus* version 3.5.3 (ECHO-T2DM v.3.5.3), développé par le Swedish Institute for Health Economics. Celui-ci simule individuellement et aléatoirement le parcours de santé et le devenir de milliers de patients. Les risques de complications macrovasculaires et microvasculaires ainsi que de décès sont notamment dérivés à partir des équations de l'*United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS 82);
- porte sur un horizon temporel de 40 ans, ce qui correspond à un horizon à vie pour la quasi-totalité des patients;
- s'appuie notamment sur les données d'efficacité et d'innocuité des études PIONEER 2 et PIONEER 3 pour les comparaisons avec l'empagliflozine et la sitagliptine, respectivement;
- suppose un seuil critique d'ajustement du traitement antidiabétique lorsque l'$HbA1_c$ atteint 8 %. Lorsque ce seuil est atteint, le patient simulé est considéré comme ayant un mauvais contrôle de la maladie et un autre traitement est amorcé, soit l'insuline basale puis l'insuline basale en association avec de l'insuline prandiale;
- intègre des valeurs d'utilité provenant de la documentation scientifique. Des décréments d'utilité sont notamment considérés pour les complications microvasculaires et macrovasculaires ainsi que pour les hypoglycémies;
- est réalisée selon une perspective sociétale dans laquelle sont considérés les coûts directs, tels que les coûts d'acquisition des médicaments, ceux des traitements subséquents ainsi que ceux associés à la prise en charge des complications de la maladie et des hypoglycémies. À ceux-ci s'ajoutent les coûts indirects correspondant aux pertes de productivité 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).

Selon le fabricant, le RCUI moyen du sémaglutide 14 mg, en association avec la metformine, s'établit à [redacted] $ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné) comparativement à l'empagliflozine 25 mg en association avec la metformine. La probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 50 000 et 100 000 $/QALY gagné est de [redacted] et [redacted] %, respectivement. De plus, le RCUI moyen du sémaglutide 14 mg comparativement à la sitagliptine 100 mg, tous deux en association avec la metformine avec ou sans sulfonylurée, s'établit à [redacted] $/QALY gagné (ce résultat est considéré comme une analyse de sensibilité par le fabricant, qui avait analysé les populations séparément selon les médicaments concomitants). La probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 50 000 et 100 000 $/QALY gagné est de [redacted] et [redacted] %, respectivement.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. À partir de ses évaluations et conclusions antérieures, l'INESSS extrapole les résultats d'efficacité et d'innocuité de l'empagliflozine (PIONEER 2) à tous les médicaments de la classe des inhibiteurs du SGLT2 inscrits sur les listes des médicaments et, de la même manière, les résultats de la sitagliptine (PIONEER 3) à la classe des inhibiteurs de la DPP-4. Les principales modifications effectuées à ces deux comparaisons sont les suivantes :

- Efficacité : Le fabricant a intégré divers paramètres traduisant un différentiel d'efficacité entre les traitements, notamment sur l'$HbA1_c$, la pression artérielle systolique, le poids corporel, le profil lipidique et le débit de filtration glomérulaire. Une différence cliniquement significative en faveur du sémaglutide 14 mg est reconnue seulement sur la diminution de $HbA1_c$. Les autres bénéfices différentiels entre les traitements ont donc été retirés de l'analyse.
- *Treatment policy estimand* : Le fabricant retient le paramètre d'amélioration de l'$HbA1_c$ basé sur le *trial product estimand* à 52 semaines. Il estime que cette analyse s'apparente plus au paramètre d'analyse principal des études effectuées antérieurement en diabète de type 2. Bien que l'INESSS ne soit pas en désaccord avec cette affirmation, l'analyse principale des études PIONEER se base sur le *treatment policy estimand* et celui-ci est jugé plus adéquat afin de quantifier l'effet du traitement attendu en vie réelle que le *trial product estimand*. Le scénario de base de l'analyse de l'INESSS retient donc le *treatment policy estimand* à 52 semaines. Afin de bien capturer l'ampleur de l'incertitude sur cet élément, une analyse de sensibilité selon le *trial product estimand* est également présentée.
- Coût de traitement : Les coûts d'acquisition de l'empagliflozine et de la sitagliptine ont été modifiés. Étant donné que l'INESSS reconnaît qu'ils ont une efficacité et une innocuité semblables, les coûts moyens pondérés en fonction des parts de marché de chaque molécule pour la classe des inhibiteurs du SGLT2 et de celle des inhibiteurs de la DPP-4 ont plutôt été retenus. De plus, les coûts des traitements subséquents, soit l'insuline basale et l'insuline prandiale, ont été calculés en fonction de l'usage pondéré des différents produits inscrits sur les listes des médicaments. Tous les coûts ont été estimés à partir des statistiques de facturation de la RAMQ spécifiques aux patients atteints du diabète de type 2, sur la période du 1er mars 2019 au 29 février 2020.
- Seuil critique d'ajustement : Le seuil critique de l'$HbA1_c$ de 8 % à atteindre avant l'ajustement de traitement a été jugé élevé par les experts consultés. Bien que les lignes directrices canadiennes (Diabetes Canada 2018) préconisent généralement un ajustement thérapeutique pour atteindre un niveau inférieur à 7 %, il est possible qu'en pratique, et surtout avant l'instauration de l'insuline, un seuil plus élevé soit toléré. Ainsi, le seuil critique de 8 % a été conservé en analyse principale, mais

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

une valeur de 7,5 % a été présumée en analyse de sensibilité afin d'explorer l'effet de cette hypothèse sur les résultats.

- Valeurs d'utilité : Une régression a été effectuée par le fabricant pour estimer les valeurs attribuées à chacun des patients, en tenant compte de leurs caractéristiques spécifiques ainsi que de la survenue ou non de complications microvasculaires et macrovasculaires de même que d'hypoglycémies. Bien que l'INESSS juge cette approche acceptable dans son ensemble, l'effet de l'IMC et du sexe sur le calcul de cette valeur a été retiré.
- Horizon temporel : Un horizon plus court (25 ans) a été retenu en analyse de sensibilité. Cette modification diminue l'incertitude à long terme, mais rend incomplète la considération de tous les coûts et bénéfices de santé futurs. À la fin de l'horizon de 25 ans, selon la simulation du modèle soumis, environ 30 % des patients sont toujours en vie, comparativement à environ 5 % pour l'horizon de 40 ans.
- Sémaglutide 7 mg (pour l'analyse par rapport aux inhibiteurs de la DPP-4 seulement) : La dose de 7 mg de sémaglutide a fait l'objet d'un scénario additionnel pour la comparaison contre les inhibiteurs de la DPP-4, étant donné qu'il s'agit d'une dose thérapeutique recommandée et vu la disponibilité des résultats de cette teneur contre la sitagliptine 100 mg dans l'étude clinique PIONEER 3.

Une limite concernant la validation des intrants de l'analyse a été relevée. En effet, malgré la flexibilité de l'analyse soumise, l'INESSS estime peu conviviale l'exécution du modèle qui nécessite d'importantes ressources informatiques liées à la programmation d'arrière-plan. Cela a limité certaines validations et empêché l'exploration exhaustive du modèle.

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

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant le sémaglutide oral 14 mg aux inhibiteurs du SGLT2, tous deux en association avec la metformine, pour le traitement du diabète de type 2

Perspective sociétale	**ΔAVG**	**ΔQALY**	**ΔCoût** ($)	**RCUI** ($/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIO DU FABRICANT[a]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
INESSS				
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES[b]				
1. Efficacité	0,04	0,10	9 820	101 634
2. *Treatment policy estimand*	0,07	0,13	9 479	72 141
3. Coût de traitement	0,07	0,15	9 535	63 765
4. Seuil critique d'ajustement	0,06	0,13	5 410	40 427
5. Valeurs d'utilité	0,08	0,12	8 752	70 650
6. Horizon temporel	0,07	0,14	9 668	67 336
SCÉNARIO DE BASE				
1+2+3+5	0,03	0,07	11 656	167 259[c]
BORNE INFÉRIEURE				
1+3+4+5	0,04	0,08	6 615	85 695
BORNE SUPÉRIEURE				
1+2+3+5+6	0,02	0,06	11 711	204 601
ANALYSES DE SENSIBILITÉ PROBABILISTES	La probabilité est de : 29 % que le ratio soit ≤ 50 000 $/QALY gagné et de 41 % qu'il soit ≤ 100 000 $/QALY gagné.			

ΔAVG : Différence d'années de vie gagnées; ΔCoût : Différence de coût; ΔQALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; MSSS : Système public de soins de santé et de services sociaux; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental; SGLT2 : Cotransporteur sodium-glucose de type 2.

a Le scénario du fabricant fait état du résultat de la comparaison avec l'empagliflozine associée à la metformine, plus spécifiquement.

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

c La perspective de l'analyse a un faible impact sur le résultat : le RCUI selon une perspective du MSSS est de 174 652 $/QALY gagné.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le RCUI moyen le plus vraisemblable du sémaglutide 14 mg comparativement aux inhibiteurs du SGLT2 est de 167 259 $/QALY gagné. Selon les analyses de sensibilité effectuées, il pourrait varier de 85 695 à 204 601 $/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 50 000 et 100 000 $/QALY gagné est de 29 et 41 %, 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).

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant le sémaglutide oral aux inhibiteurs de la DPP-4, tous deux en association avec la metformine avec ou sans sulfonylurée, pour le traitement du diabète de type 2

Perspective sociétale	**ΔAVG**	**ΔQALY**	**ΔCoût** ($)	**RCUI** ($/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIO DU FABRICANT[a]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
INESSS				
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES[b]				
1. Efficacité	0,04	0,11	8 008	75 146
2. *Treatment policy estimand*	0,07	0,15	6 435	43 037
3. Coût de traitement	0,08	0,19	6 844	36 545
4. Seuil critique d'ajustement	0,05	0,14	4 769	34 674
5. Valeurs d'utilité	0,07	0,12	6 856	55 216
6. Horizon temporel	0,06	0,17	7 392	43 050
7. Sémaglutide 7 mg	0,03	0,09	7 165	76 938
SCÉNARIO DE BASE				
1+2+3+5	0,03	0,07	9 094	139 068[c]
SCÉNARIO ADDITIONNEL				
1+2+3+5+7	0,02	0,04	8 627	230 898
BORNE INFÉRIEURE				
1+3+4+5	0,03	0,07	5 337	74 979
BORNE SUPÉRIEURE				
1+2+3+5+6	0,01	0,05	9 735	199 918
ANALYSES DE SENSIBILITÉ PROBABILISTES	La probabilité est de : 34 % que le ratio soit ≤ 50 000 $/QALY gagné et de 47 % qu'il soit ≤ 100 000 $/QALY gagné.			

ΔAVG : Différence d'années de vie gagnées; ΔCoût : Différence de coût; ΔQALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; DPP-4 : Dipeptidylpeptidase-4; MSSS : Système public de soins de santé et de services sociaux; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental.

a Le scénario du fabricant fait état du résultat de l'analyse de sensibilité contre la sitagliptine pour la population totale de l'étude clinique PIONNER 3 (*full trial population*).

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

c La perspective de l'analyse a un faible impact sur le résultat : le RCUI selon une perspective du MSSS est de 153 534 $/QALY gagné.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le RCUI moyen le plus vraisemblable du sémaglutide 14 mg comparativement aux inhibiteurs de la DPP-4 est de 139 068 $/QALY gagné. Selon les analyses de sensibilité effectuées, il pourrait varier de 74 979 à 199 918 $/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 50 000 et 100 000 $/QALY gagné est de 34 et 47 %, respectivement. Dans le scénario additionnel réalisé avec la dose de sémaglutide 7 mg, le ratio est de 230 898 $/QALY gagné.

Comparaison avec les analogues du GLP-1

L'analyse de minimisation des coûts soumise par le fabricant repose sur une efficacité et innocuité similaires de tous les analogues du GLP-1 inscrits sur les listes des médicaments, en s'appuyant principalement sur les données de l'étude PIONEER 4 et de la méta-analyse en réseau (Nuhoho). Toutefois, bien que l'INESSS ait retenu une analyse de minimisation des coûts lors des évaluations du sémaglutide injectable (INESSS 2018 et INESSS 2019), elle était réalisée sur les patients diabétiques dont le contrôle glycémique est inadéquat et dont l'IMC est supérieur à 30 kg/m^2, lorsqu'un inhibiteur 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).

DPP-4 est contre-indiqué, non toléré ou inefficace. De fait, l'analyse dans cette sous-population avait été jugée pertinente puisque tous les analogues du GLP-1 étaient alors inscrits selon cette indication de paiement et que celle-ci est incluse dans la population totale des patients en association avec la metformine avec ou sans sulfonylurée. Or, étant donnée l'inscription du sémaglutide injectable pour l'indication de paiement élargie et du fait que la dénomination commune est la même dans les deux formulations, la comparaison jugée pertinente par l'INESSS est celle entre le sémaglutide oral et l'injectable.

Selon l'INESSS, l'appréciation de méta-analyse en réseau (Nuhoho) ne permet pas de conclure à une similarité d'efficacité entre les doses maximales des deux formulations de sémaglutide, c'est-à-dire la prise orale de 14 mg par jour et l'injection de 1 mg chaque semaine. Ainsi, l'analyse de minimisation des coûts et les conclusions qui en découlent ne peuvent être retenues. Il convient toutefois de mentionner que bien que le prix d'acquisition ajusté à une même durée de traitement soit [redacted], le coût de traitement réel par la formulation orale pourrait, dans certaines circonstances bien précises, être plus élevé que celui du traitement par la formulation injectable. En effet, la dose de titration du sémaglutide oral (3 mg) [redacted] qu'une dose thérapeutique (7 ou 14 mg), ce qui n'est pas le cas pour le sémaglutide injectable alors que la dose de titration (0,25 mg) revient à la moitié du prix d'une dose thérapeutique (0,5 ou 1 mg).

En conclusion

Comparativement au sémaglutide injectable, l'INESSS ne peut conclure à une équivalence d'efficacité et d'innocuité du sémaglutide oral, ce qui fait que son efficience ne peut être évaluée. Il convient toutefois de noter que, malgré le prix d'acquisition ajusté à une durée de traitement [redacted], les particularités d'utilisation en vie réelle seraient susceptibles d'entraîner un coût de traitement moyen plus élevé avec le sémaglutide oral.

Comparativement aux inhibiteurs du SGLT2 et de la DPP-4, les RCUI sont respectivement de 167 259 et de 139 068 $/QALY gagné. En complément, l'INESSS a effectué une comparaison de ces RCUI avec ceux obtenus par le passé pour le sémaglutide injectable, étant donné que ceux-ci proviennent du même modèle pharmacoéconomique et sont basés sur des hypothèses similaires. Les RCUI du sémaglutide injectable 1 mg (INESSS 2019), selon les scénarios de base de l'INESSS, étaient de 120 072 $/QALY gagné comparativement aux inhibiteurs du SGLT2 (à partir d'une étude clinique contre la canagliflozine) et de 39 801 $/QALY gagné comparativement aux inhibiteurs de la DPP-4 (à partir d'une étude clinique contre la sitagliptine). Ainsi, les résultats du sémaglutide injectable sont plus favorables que ceux rapportés dans le présent avis pour le sémaglutide oral.

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

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant a soumis une analyse d'impact budgétaire non publiée ayant pour objectif d'évaluer l'impact du remboursement du sémaglutide par voie orale pour le traitement des diabétiques de type 2, en association avec la metformine lorsqu'une sulfonylurée est contre-indiquée, non tolérée ou inefficace. Les principales hypothèses retenues par le fabricant et l'INESSS sont présentées 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).

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre d'ordonnances standardisées de 28 jours des antidiabétiques (en millions, sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	2,2, 2,5 et 2,8
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché des comparateurs (en moyenne, sur 3 ans) ▪ Analogues du GLP-1 ▪ Inhibiteurs de la DPP-4 ▪ Inhibiteurs du SGLT2 ▪ Insulines basales	 [redacted] % [redacted] % [redacted] % [redacted] %	 9 % 60 % 31 % s. o.
Parts de marché du sémaglutide oral (sur 3 ans)	[redacted] %, [redacted] % et [redacted] %	0,6 %, 1,7 % et 3,4 %
Provenance des parts de marché (en moyenne sur 3 ans) ▪ Analogues du GLP-1 ▪ Inhibiteurs de la DPP-4 ▪ Inhibiteurs du SGLT2 ▪ Insulines basales	 [redacted] % [redacted] % [redacted] % [redacted] %	 Proportionnelle aux parts de marché détenues
Proportion des ordonnances d'inhibiteurs du SGLT2 pris en concomitance avec un inhibiteur de la DPP-4	[redacted] %	59 %[a]
Proportion des ordonnances d'analogues du GLP-1 pris en concomitance avec un inhibiteur du SGLT2	[redacted] %	52 %[a]
Proportion des ordonnances d'inhibiteurs de la DPP-4 pris en concomitance avec un analogue du GLP-1	[redacted] %	0 %
COÛTS DES TRAITEMENTS		
Coût moyen d'une ordonnance (28 jours)[b] ▪ Sémaglutide oral ▪ Analogues du GLP-1 ▪ Inhibiteurs de la DPP-4 ▪ Inhibiteurs du SGLT2	 [redacted] $ [redacted] $[c] [redacted] $[c] [redacted] $[c]	 216 $ 208 $[a] 79 $[a] 84 $[a]
Coût de la metformine soustrait du coût des associations à doses fixes (inhibiteurs de la DPP-4 et du SGLT2)	[redacted]	Oui

DDP-4 : Dipeptidylpeptidase-4; GLP-1 : Peptide-1 apparenté au glucagon; s. o. : Sans objet; SGLT2 : Cotransporteur sodium-glucose de type 2.

a Selon les statistiques de facturation de la RAMQ, sur la période du 1er mars 2019 au 29 février 2020.

b Le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste sont exclus de l'analyse du fabricant et inclus dans l'analyse de l'INESSS.

c Cette valeur a été calculée par l'INESSS à partir des données de l'analyse du fabricant.

Selon le fabricant, des coûts supplémentaires d'environ [redacted] $ sont estimés sur le budget de la RAMQ pour le remboursement de [redacted] ordonnances au cours des 3 prochaines années suivant l'inscription du sémaglutide oral sur les listes des médicaments, selon l'indication de paiement demandée.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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, dans l'ensemble, cette analyse est jugée de bonne qualité méthodologique. Il a toutefois apporté quelques modifications sur certains paramètres, notamment :

- Nombre d'ordonnances standardisées : À l'instar du fabricant, l'INESSS a extrapolé ce nombre à partir des statistiques de facturation des dernières années de la portion publique du régime général d'assurance médicament. Toutefois, seules celles concernant les médicaments remboursés pour l'indication demandée ont été ciblées, soit en association avec la metformine, lorsqu'une sulfonylurée est contre-indiquée, non tolérée ou inefficace. De plus, les insulines basales n'ont pas été considérées comme des comparateurs pertinents à ce stade de la maladie. Cette approche diminue de façon importante la taille du marché.
- Parts de marché du sémaglutide oral : Les parts de marché du fabricant ont été jugées surestimées, en raison de l'appréciation des données cliniques comparativement au sémaglutide injectable et de son administration plus complexe que d'autres traitements oraux (par exemple, les inhibiteurs de la DPP-4 ou du SGLT2). Cela diminue les résultats de l'impact budgétaire.
- Provenance des parts de marché : Le fabricant considère que le sémaglutide oral viendrait prendre ses parts de marché [redacted] ([redacted] %) aux autres analogues du GLP-1, lesquels représentent environ 10 % du marché évalué. Il a été jugé possible que le sémaglutide oral déplacerait plus de traitements oraux que ce qui a été estimé par le fabricant, notamment les inhibiteurs de la DPP-4. L'analyse principale de l'INESSS a ainsi été réalisée en supposant une provenance des parts de marché proportionnelle aux parts de marché actuelles de chacun des comparateurs. Cela augmente les résultats de l'impact budgétaire.

Impacts budgétaires de l'inscription de Rybelsus[MC] sur la *Liste des médicaments,* en association avec la metformine, pour le traitement des diabétiques de type 2, lorsqu'une sulfonylurée est contre-indiquée, non tolérée ou inefficace (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ[a]	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
Nombre d'ordonnance 28 jours	13 424	42 539	93 806	149 769
IMPACT NET[b]				
RAMQ	1 663 499 $	5 230 645 $	11 457 197 $	18 351 341 $
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles[c]			9 453 828 $
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés[d]			22 939 176 $

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
b Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
c Les estimations sont réalisées en tenant compte des parts de marché attendues de 25 % plus faibles pour le sémaglutide oral (0,45, 1,28 et 2,55 %) ainsi que d'une provenance de ces parts de marché différente, soit 40 % des analogues du peptide-1 apparentés au glucagon (GLP-1), et 60 % des autres médicaments.
d Les estimations sont réalisées en tenant compte des parts de marché attendues de 25 % plus élevées pour le sémaglutide oral (0,75, 2,13 et 4,25 %).

Ainsi, d'après l'INESSS, l'inscription du sémaglutide oral selon l'indication de paiement demandée pourrait générer des coûts additionnels d'environ 18,4 M$ sur le budget de la RAMQ au cours des trois années suivant son inscription.

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

L'inscription du sémaglutide oral représente un coût d'opportunité annuel moyen pour le système de santé québécois estimé à 6,1 M$ pour le remboursement de 49 923 ordonnances. Afin de mettre 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).

perspective ces coûts et ce qu'ils représentent, voici quelques exemples comparatifs de coûts en soins de santé. Dans un contexte de ressources limitées, ce coût d'opportunité pourrait représenter des sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer afin de permettre l'inscription du médicament.

Coût d'opportunité lié à l'inscription du sémaglutide oral – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 6 117 114 $

Comparaison		
Coûts en médicaments		
Traitement du diabète de type 2	123 $ en coût additionnel moyen par ordonnance	49 923 ordonnances
Coûts en soins de santé		
Équivalent en nombre d'heures de soins infirmiers à domicile	72 $/heure	84 960 heures
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	68 841 $/place	89 places
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	75 000 $/lit	82 lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	239 $/jour	25 595 jours

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'inscrire le sémaglutide oral sur les listes des médicaments pour le traitement du diabète de type 2, si certaines conditions sont respectées.

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

Motifs de la position unanime

- En association avec la metformine, le sémaglutide oral est plus efficace que l'empagliflozine ou la sitagliptine et aussi efficace que le liraglutide, quant au contrôle glycémique. Une incertitude demeure toutefois quant à l'efficacité comparative entre le sémaglutide injectable et le sémaglutide oral.
- Les effets indésirables les plus fréquents du sémaglutide oral sont de nature gastro-intestinale.
- En raison des options présentement inscrites sur les listes, tels les inhibiteurs de la DPP-4 et du SGLT2, le sémaglutide oral représente un choix supplémentaire parmi les antidiabétiques. Comme il s'agit du seul analogue du GLP-1 à prise orale, il permet de combler un besoin chez les patients qui ne peuvent avoir recours à un analogue du GLP-1 injectable.
- Le sémaglutide oral est non efficient comparativement aux inhibiteurs du SGLT2 et de la DPP-4, sur la base de ratios coût-utilité incrémentaux jugés trop élevés.
- L'incertitude sur la similitude de l'efficacité ne permet pas d'estimer l'efficience du sémaglutide oral comparativement au sémaglutide injectable. Toutefois, la mise en parallèle des résultats d'efficience du sémaglutide oral à ceux du sémaglutide injectable, tous deux 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).

rapport aux inhibiteurs du SGLT2 et de la DPP-4, suggère que la formulation orale serait moins efficiente.

- Dans un contexte d'individualisation de la dose, le coût de traitement réel par la formulation orale pourrait être plus élevé que celui de la formulation injectable.
- Des coûts additionnels de 18,4 M$ sont estimés sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant son inscription.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement du sémaglutide oral pour le traitement du diabète de type 2 constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son usage était encadré par une indication reconnue et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Considérant que le sémaglutide injectable (INESSS 2019) avait été jugé non efficient, qu'il n'est pas possible de conclure à une similitude des deux formulations de sémaglutide et que les RCUI sont plus défavorables avec le sémaglutide oral, l'INESSS estime qu'une atténuation du fardeau économique, de plus grande ampleur que celle réalisée avec le sémaglutide injectable, serait requise.
- Bien que l'administration de deux comprimés par jour ne soit pas recommandée, conformément à la monographie de produit, l'INESSS est préoccupé par le fait que cela puisse être fait en pratique à des fins d'individualisation de la thérapie. Étant donné que [redacted], la combinaison de plusieurs teneurs pourrait faire grimper les coûts moyens de traitement au-delà de [redacted] $ par mois. L'Institut n'est toutefois pas en mesure de quantifier cet élément.
- À partir des analyses soumises, chaque baisse de 1 % du prix du sémaglutide par voie orale réduit le RCUI de 2 669 $/QALY gagné, comparativement aux inhibiteurs du SGLT2, et de 3 042 $/QALY gagné, comparativement aux inhibiteurs de la DPP-4. De plus, chaque baisse de 1 % du prix du sémaglutide oral réduit de 311 124 $ l'impact budgétaire net sur trois ans.
- 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 pour les inhibiteurs de la DPP-4 (Januvia[MC], Janumet[MC], Janumet[MC] XR, Jentadueto[MC], Kazano[MC], Komboglyze[MC], Nesina[MC], Onglyza[MC] et Trajenta[MC]), les inhibiteurs du SGLT2 (Forxiga[MC], Invokana[MC], Jardiance[MC], Synjardy[MC] et Xigduo[MC]) et les analogues du GLP-1 (Ozempic[MC], Trulicity[MC] et Victoza[MC]). Un rabais ou une ristourne sur ces médicaments augmenterait l'inefficience du sémaglutide oral. L'analyse d'impact budgétaire serait également défavorablement influencée.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Ahrén B, Masmiquel L, Kumar H, et coll.** Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as an add-on to metformin, thiazolidinediones, or both, in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN-2): a 56-week, double-blind, phase 3a, randomised trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2017;5:341–54.
- **Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee.** Diabetes Canada 2018 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. Can J Diabetes 2018;42(Suppl 1):S1–S325.
- **Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et coll.** Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2019;381(9):841-51.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 2018).** Ozempic[MC] – Diabète de type 2. Québec. Qc : INESSS;2018. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Septembre_2018/Ozempic_2018_08.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS 2019).** Ozempic[MC] – Diabète de type 2. Québec. Qc : INESSS;2019. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Octobre_2019/Ozempic_2019_09.pdf
- **Nuhoho S, Gupta J, Hansen BB, et coll.** Orally administered semaglutide versus GLP-1 RAs in patients with type 2 diabetes previously receiving 1-2 oral antidiabetics: systematic review and network meta-analysis. Diabetes Ther 2019;10(6):2183-99.
- **Rodbard HW, Rosenstock J, Canani LH, et coll**. Oral semaglutide versus empagliflozin in patients with type 2 diabetes uncontrolled on metformin: the PIONEER 2 trial. Diabetes Care 2019;42(12):2272-81.
- **Rosenstock J, Allison D, Birkenfeld AL, et coll**. Effect of additional oral semaglutide vs sitagliptin on glycated hemoglobin in adults with type 2 diabetes uncontrolled with metformin alone or with sulfonylurea: the PIONEER 3 randomized clinical trial. JAMA 2019;321(15):1466-80.
- **Pratley R, Amod A, Hoff ST, et coll.** Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial. Lancet 2019;394(10192):39-50.
- **Pratley R, Aroda VR, Lingvay I, et coll**. Semaglutide once weekly versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2018;6(4):275-86.

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

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

TRESIBA[MC] FLEXTOUCH[MC]

Diabète

Avis transmis au ministre en juin 2020

Marque de commerce : Tresiba FlexTouch
Dénomination commune : Insuline dégludec
Fabricant : N. Nordisk
Forme : Solution injectable sous-cutanée
Teneurs : 100 U/ml (3 ml) et 200 U/ml (3 ml)

Transfert à la section régulière – 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 à la ministre de transférer Tresiba[MC] FlexTouch[MC] à la section régulière des listes des médicaments pour le traitement du diabète de types 1 et 2, si la condition suivante est respectée.

Condition

- Atténuation du fardeau économique.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'insuline dégludec est un analogue de l'insuline à action ultra prolongée. Elle est indiquée pour « le traitement en une seule prise quotidienne des adultes atteints de diabète sucré afin d'améliorer la maîtrise de la glycémie » ainsi que pour « le traitement des enfants (> 2 ans) atteints de diabète sucré de type 1 ». Actuellement, l'insuline dégludec est inscrite dans la section des médicaments d'exception des listes pour le traitement du diabète lorsqu'un essai préalable avec une insuline à action intermédiaire n'a pas permis de contrôler de façon adéquate le profil glycémique sans causer un épisode d'hypoglycémie grave ou de fréquents épisodes d'hypoglycémie. Deux autres analogues de l'insuline à action prolongée, soit l'insuline détémir (Levemir[MC] FlexTouch[MC] et Levemir[MC] Penfill[MC]) et l'insuline glargine (Basaglar[MC], Basaglar[MC] Kwikpen[MC], Lantus[MC], Toujeo[MC] SoloStar[MC]), sont également inscrits avec la même indication de paiement. Les insulines à durée d'action intermédiaire (Humulin N[MC], Humulin N Kwikpen[MC], Novolin ge NPH[MC] et Novolin ge NPH[MC] Penfill[MC]) figurent sur les listes sans restriction. Le fabricant demande le transfert de l'insuline dégludec à la section régulière des listes des médicaments. Il s'agit de la première demande de réévaluation de Tresiba[MC] FlexTouch[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).

BREF HISTORIQUE

Mars 2018	Tresiba[MC] FlexTouch[MC] – Avis d'inscription aux listes des médicaments – Médicament d'exception (diabète de type 1) et Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments (diabète de type 2) Décision du ministre : Inscription aux listes des médicaments – médicament d'exception pour le diabète de types 1 et 2 (2018-09-27)

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Besoin de santé

La prise en charge du diabète se fait de manière personnalisée et repose sur un traitement intensif comprenant diverses interventions sur le mode de vie ainsi que l'administration d'antihyperglycémiants et d'insuline. Selon les estimations de l'Agence de la santé publique du Canada, le diabète de type 2, le diabète de type 1 et les autres types de diabète représentent respectivement 90 %, 9 % et moins de 1 % des cas de diabète chez les adultes canadiens (ASCP 2011). Les personnes atteintes du type 2 dont le contrôle glycémique est non optimal avec les antihyperglycémiants oraux sont traitées par l'insuline basale, combinée ou non à des antihyperglycémiants oraux ou de l'insuline prandiale, tandis que la plupart des diabétiques de type 1 reçoivent d'emblée une association d'insulines basale et prandiale.

L'hypoglycémie constitue le principal effet secondaire de l'insulinothérapie. Les symptômes d'hypoglycémie, lesquels varient selon l'intensité de l'épisode, sont notamment les tremblements, la sudation, les difficultés de concentration et la perte de conscience. Ceux-ci affectent la qualité de vie et la productivité et augmentent le risque de chute et de suppression du permis de conduire. Les épisodes d'hypoglycémie peuvent être un obstacle à l'atteinte des cibles glycémiques, les patients étant portés à administrer des doses sous-optimales d'insuline, par crainte de futurs épisodes d'hypoglycémie. L'insuline NPH (Neutral Protamine Hagedorn) entraine beaucoup d'épisodes d'hypoglycémie en raison de sa variabilité d'action intra-individuelle, d'environ 25 à 35 %. Jusqu'à 80 % de cette variabilité seraient dus aux fluctuations de l'absorption de l'insuline à partir du dépôt sous-cutané (Lauritzen 1979). Il y a donc un besoin d'élargir l'accès à des insulines basales qui causent moins d'hypoglycémie, afin d'améliorer le contrôle de la maladie.

Évaluations antérieures

La valeur thérapeutique de l'insuline dégludec a été reconnue par l'INESSS sur la base d'études qui ont permis de documenter son efficacité et son innocuité comparativement à celles de l'insuline glargine. En effet, les résultats des études réalisées sur des diabétiques de type 1 (Heller 2012, Lane 2017) et de type 2 (Garber 2012, Bode 2014, Marso 2017et Wysham 2017) ont démontré la non-infériorité de l'insuline dégludec par rapport à l'insuline glargine quant au contrôle glycémique. Les résultats indiquaient également que, pour un même contrôle glycémique, l'insuline dégludec entraîne moins d'épisodes d'hypoglycémie symptomatique globale, nocturne ou grave, que l'insuline glargine, chez les diabétiques de type 1 à risque d'hypoglycémie. Chez les diabétiques de type 2, les épisodes d'hypoglycémie de tous types étaient similaires pour ces deux insulines.

Il convient de noter que lors de l'évaluation de la glargine (INESSS 2005), l'INESSS lui a reconnu un bénéfice clinique par rapport à l'insuline NPH; chez les diabétiques de type 1, elle est légèrement plus avantageuse sur le contrôle glycémique, tout en diminuant le risque d'épisodes d'hypoglycémie nocturne ou symptomatique. Chez les diabétiques de type 2, elle entraîne moins d'épisodes d'hypoglycémie nocturne

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

et symptomatique, sans effet différentiel sur le contrôle glycémique. Puisque l'insuline glargine est plus avantageuse que l'insuline NPH sur le contrôle glycémique et les hypoglycémies, l'insuline dégludec est aussi considérée comme ayant un bénéfice clinique incrémental par rapport à l'insuline NPH, mais d'ampleur indéterminée.

Analyse des données

Afin d'analyser la demande de transfert de l'insuline dégludec à la section régulière des listes des médicaments, l'évaluation de son innocuité différentielle par rapport à celle de l'insuline NPH est requise. En l'absence de comparaison directe entre l'insuline dégludec et l'insuline NPH, le fabricant a soumis une méta-analyse en réseau (MAenR) non publiée que l'INESSS a appréciée.

La MAenR non publiée a pour but de comparer les taux d'épisodes d'hypoglycémie des insulines dégludec, glargine et NPH. Elle est basée sur des données préexistantes de deux méta-analyses. La première a été réalisée par le fabricant et publiée sous forme d'affiche (Ratner 2012); son but est d'évaluer l'innocuité de l'insuline dégludec par rapport celle de l'insuline glargine. La deuxième méta-analyse a été effectuée par l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS 2008). Elle a pour objet d'estimer les taux d'épisodes d'hypoglycémie de l'insuline glargine comparativement à ceux de l'insuline NPH chez des patients diabétiques. Une revue systématique réalisée par le fabricant a permis de répertorier les études publiées depuis la revue systématique de l'ACMTS sur les insulines glargine et NPH, afin de mettre à jour les métadonnées.

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

- La stratégie de recherche n'a pas permis de répertorier toutes les études pertinentes : les essais pivots SWITCH 1 (Lane 2017) et SWITCH 2 (Wysham 2017), lesquels portent sur l'insuline dégludec, sont absents du réseau. L'impact de leur exclusion ne peut être apprécié adéquatement.
- La majorité des essais répertoriés étaient à devis ouvert. La possibilité de biais dans l'évaluation des hypoglycémies ne peut être exclue.
- L'analyse inclut un petit nombre d'études parmi lesquelles certaines ont un très faible nombre de patients.
- Des comparateurs pertinents, telles les insulines glargine et NPH, sont inclus dans le réseau. Toutefois, l'exclusion de l'insuline détémir affecte la validité externe compte tenu du fait qu'il s'agit d'un analogue de l'insuline basale utilisé au Québec.
- Dans les essais comparant les insulines glargine et NPH, les doses administrées n'ont pas été toutes spécifiées, ni les cibles glycémiques à atteindre.
- Les caractéristiques de base des patients étaient limitées et incomplètes, notamment en ce qui concerne l'$HbA1_c$ moyenne et la durée du diabète. Par conséquent, l'hétérogénéité n'a pu être évaluée.
- Les paramètres d'évaluation pertinents ont été inclus dans l'analyse, notamment l'hypoglycémie globale, nocturne et grave. Cependant, aucune définition de ces hypoglycémies n'a été documentée. Par ailleurs, il y avait beaucoup d'hétérogénéité dans la façon de rapporter les résultats.
- Afin de tester la robustesse des résultats, des analyses de sensibilité ont été réalisées en excluant certaines études. La méthode de sélection des essais exclus et la planification de ces analyses ne sont pas documentées; un biais de sélection est donc possible.

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

- En raison du faible nombre d'études incluses, une métarégression n'a pu être effectuée pour évaluer l'effet potentiel sur le risque d'hypoglycémie de certains facteurs tels que les traitements concomitants, la durée du diabète et l'âge.

En conclusion, l'analyse de la MAenR a révélé de nombreuses limites méthodologiques qui compromettent ses validités interne et externe, limites générant une incertitude significative sur les résultats et restreignant leurs interprétations. Ainsi, ses conclusions ne peuvent être retenues.

Perspective du clinicien

Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent des lettres reçues de la part de plusieurs professionnels de la santé (endocrinologues, pédiatres, médecins internistes, omnipraticiens, infirmières et pharmaciens), ainsi que des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Les cliniciens sont confrontés à plusieurs défis lorsque vient le temps de commencer une insuline à action prolongée chez un patient assuré par le régime public. De fait, l'indication de paiement des analogues de l'insuline longue action fait mention de l'obligation d'un essai préalable avec une insuline à action intermédiaire (NPH). Or, l'insuline NPH est jugée sous-optimale. En effet, outre les difficultés en lien avec la technique d'administration (dose limitée en un seul site et agitation requise de la suspension) et l'atteinte de l'effet maximal 4 à 12 heures après l'injection, l'insuline NPH présente une grande variabilité d'action qui cause beaucoup d'hypoglycémies, lesquelles peuvent être graves. Par conséquent, l'instauration d'un traitement à base de l'insuline NPH occasionne de la peur chez les prescripteurs, surtout chez des patients âgés, fragiles, insuffisants rénaux, coronariens ou qui ont déjà fait des épisodes d'hypoglycémies. En effet, l'insuline NPH entraîne des taux élevés d'hypoglycémie et une variation importante de la glycémie qui peuvent mettre ces patients à risque d'arythmie, de convulsions et de complications micro et macrovasculaires. Les patients peuvent aussi être sujets à plus d'heures d'absentéisme au travail et d'hospitalisations en raison de ces hypoglycémies. Il est donc souhaitable de pouvoir d'emblée offrir, notamment à ces patients, des analogues d'insuline à action prolongée comme l'insuline glargine sans l'essai préalable d'insuline NPH ou, encore mieux, en raison de son profil de stabilité et d'hypoglycémies moindres, une insuline de nouvelle génération comme l'insuline dégludec. De plus, l'insuline dégludec a l'avantage d'une flexibilité concernant le moment de l'injection.

Par ailleurs, les dernières lignes directrices canadiennes recommandent l'insuline dégludec à la place de l'insuline NPH pour réduire le risque d'hypoglycémie, y compris d'hypoglycémie nocturne, pour le traitement du diabète de type 1. Chez les diabétiques de type 2 traités par une insuline basale, si la priorité est de diminuer le risque d'hypoglycémie, la recommandation est de privilégier les insulines à action prolongée, notamment les insulines glargine, détémir ou dégludec, à la place de l'insuline NPH, pour réduire le risque d'hypoglycémie symptomatique et nocturne.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription maintiennent unanimement leur position sur la reconnaissance de la valeur thérapeutique de l'insuline dégludec pour le traitement du diabète de types 1 et 2.

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

Motifs de la position unanime

Diabète de type 1

- L'insuline dégludec est non inférieure à l'insuline glargine sur la maîtrise du contrôle glycémique et elle entraîne moins d'épisodes d'hypoglycémie symptomatique globale, nocturne ou grave.
- Compte tenu du fait que l'insuline glargine est plus avantageuse que l'insuline NPH sur le contrôle glycémique et les hypoglycémies, l'insuline dégludec est aussi considérée comme étant plus avantageuse que l'insuline NPH.
- L'ampleur des bénéfices de l'insuline dégludec par rapport à l'insuline NPH n'a pu être établie, en raison des limites de la comparaison indirecte.
- Le transfert de l'insuline dégludec à la section régulière des listes permettrait son remboursement sans l'essai préalable d'insuline NPH, ce qui pourrait combler un besoin de santé compte tenu du fait que cette dernière provoque davantage d'hypoglycémies.

Diabète de type 2

- L'insuline dégludec est non inférieure à l'insuline glargine sur la maîtrise du contrôle glycémique. La fréquence des hypoglycémies de tout type chez les patients ayant un facteur de risque d'hypoglycémie est comparable avec ces deux insulines.
- Puisque l'insuline glargine est d'efficacité comparable à celle de l'insuline NPH sur le contrôle glycémique, avec un profil d'innocuité favorable sur les hypoglycémies nocturnes et symptomatiques, l'insuline dégludec est donc considérée comme ayant un avantage sur le profil d'innocuité par rapport à l'insuline NPH.
- L'ampleur des bénéfices de l'insuline dégludec par rapport à l'insuline NPH n'a pu être établie en raison des limites de la comparaison indirecte.
- Le transfert de l'insuline dégludec à la section régulière des listes permettrait son remboursement sans l'essai préalable d'insuline NPH, ce qui pourrait combler un besoin de santé compte tenu du fait que cette dernière provoque davantage d'hypoglycémies.

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

Le prix de vente garanti d'un stylo prérempli d'insuline dégludec contenant 3 ml de 100 U/ml est de 19,74 $ et celui contenant 3 ml de 200 U/ml est de 39,47 $; le prix d'une unité d'insuline est de 0,0658 $, peu importe le format. Il est supérieur à celui d'une unité d'insuline NPH (0,0171 à 0,0245 $, selon la marque de commerce et le format).

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse non publiée. Elle a entre autres pour objectif principal d'estimer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) de l'insuline dégludec comparativement à l'insuline NPH pour le traitement du diabète. Cette analyse a notamment été effectuée chez les patients atteints du diabète de type 1 ou de type 2 expérimentés au traitement par une insuline basale en concomitance avec des antidiabétiques oraux. Elle se base sur les constats de la MAenR précitée, laquelle n'est pas retenue par l'INESSS en raison des limites affectant les validités interne et externe. Dans ces circonstances, l'analyse coût-utilité ne peut être retenue.

En absence de données comparatives fiables entre l'insuline NPH et l'insuline dégludec, l'INESSS ne peut évaluer adéquatement l'efficience de cette dernière, tant dans le traitement du diabète de type 1 que dans celui du diabète de type 2. Toutefois, pour le diabète de type 1, il est en mesure d'émettre 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).

constats grâce à l'utilisation de l'analyse pharmacoéconomique soumise lors de l'évaluation antérieure (INESSS 2018). De fait, il reconnaît que l'avantage de l'insuline dégludec, par rapport à l'insuline NPH, serait plus élevé que celui accordé par rapport à l'insuline glargine. Ainsi, l'efficacité différentielle (ΔQALY gagné) modélisée pour l'insuline dégludec serait supérieure pour la comparaison avec l'insuline NPH, mais d'une ampleur non quantifiable. De plus, lorsque le coût du comparateur est modifié pour en appliquer un qui serait représentatif de l'utilisation moyenne attendue avec l'insuline NPH, le différentiel de coût pour l'insuline dégludec (Δcoût) s'accroît également. Bien que cette approche soit approximative et qu'elle comporte certaines limites, elle permet de dégager le constat qu'il serait raisonnable de croire que l'insuline dégludec constituerait une option efficiente dans le traitement du diabète de type 1.

Un tel constat ne peut être émis pour le diabète de type 2; l'INESSS ne peut se servir d'un modèle coût-utilité réalisé antérieurement, alors que le devis retenu en était plutôt un de minimisation des coûts. De plus, la conclusion pharmacoéconomique pour le type 1 ne peut simplement être transposée au type 2 puisque des différences existent entre les deux types, différences qui ont une incidence importante sur l'efficience de l'insuline dégludec par rapport à l'insuline NPH. En premier lieu, la fréquence des hypoglycémies est plus faible chez les diabétiques de type 2. En effet, pour ne nommer que les hypoglycémies sévères en exemple, les études SWITCH 1 et SWITCH 2 révèlent des taux de 1,05 et de 0,09 par patient-année pour le diabète de type 1 et de type 2, respectivement. Ces résultats sont cohérents avec les approximations du nombre d'hypoglycémies par patient par année (diabète de type 1 : 1 à 1,7; diabète de type 2 : 0,02 à 0,35) issues d'une revue de littérature (Zammitt 2005). En second lieu, les doses journalières d'insuline sont généralement plus élevées chez les diabétiques de type 2 (ex. SWITCH 1 : environ 40 U, SWITCH 2 : environ 83 U). Ces deux éléments font que le bénéfice absolu de l'insuline dégludec comparativement à l'insuline NPH serait plus petit pour le traitement d'un diabétique de type 2, tout en s'accompagnant d'un coût incrémental encore plus élevé. Conséquemment, l'insuline dégludec serait moins efficiente que l'insuline NPH pour le traitement des diabétiques de type 2, soit la population représentant plus de 80 % des patients sous insuline basale assurés par la RAMQ.

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

Les coûts des soins de santé des patients diabétiques ayant un mauvais contrôle glycémique sont importants. L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquent et préoccupant de l'insulinothérapie. Les résultats d'une cohorte de patients canadiens (Majumdar 2013) indiquent, après un suivi médian de quatre ans, que les épisodes d'hypoglycémie graves entraînent des taux d'hospitalisations et de mortalité accrus chez les diabétiques de 66 ans ou plus. De fait, ces données rapportent que l'hypoglycémie grave ayant entraîné une hospitalisation est indépendamment associée à une hausse des hospitalisations subséquentes et de mortalité chez ces patients (60 % de décès en présence d'hypoglycémie contre 19 % en l'absence d'hypoglycémie). Cependant, les résultats d'une étude rétrospective observationnelle (Lipska 2018), réalisée sur plus de 25 000 diabétiques de type 2, montrent que l'instauration d'un traitement avec une insuline analogue à action prolongée, comparativement à l'insuline NPH, n'est pas associée à une réduction du risque d'hypoglycémie entraînant une visite à l'urgence ou une hospitalisation.

La fréquence et la gravité des épisodes d'hypoglycémie seraient sous-estimées, selon des observations populationnelles, notamment en raison de la crainte des personnes affectées de perdre leur permis 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).

conduire. Il y aurait plus d'absentéisme, de manque de concentration au travail et de diminution de la productivité chez des patients ayant des antécédents d'hypoglycémie, comparativement à ceux qui ne l'ont jamais expérimenté (Lopez 2014).

Les conséquences de l'hypoglycémie peuvent être graves, en raison du maintien d'un taux de glucose sanguin élevé chez les diabétiques. Les risques de chute sont particulièrement préoccupants chez les personnes âgées, en raison des complications qu'elles peuvent occasionner. Plusieurs stratégies sont donc souhaitables pour réduire les risques d'hypoglycémie, notamment une insulinothérapie sécuritaire et adaptée au patient. Les insulines à action prolongée peuvent être d'intérêt pour personnaliser la thérapie selon l'âge, la capacité d'autogestion et le mode de vie du patient. À cet égard, outre sa longue durée d'action, l'insuline dégludec peut être administrée à tout moment (flexibilité de la dose), contrairement à l'insuline NPH. Cela pourrait être un avantage dans l'optimisation de la prise en charge des diabétiques dans les centres locaux de services communautaires (CLSC) ainsi que pour leurs proches aidants naturels.

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant présente une analyse d'impact budgétaire basée sur des données de réclamations des insulines basales, des données issues de la littérature scientifique ainsi que sur l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues par le fabricant et l'INESSS sont présentées dans le tableau 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	Fabricant	INESSS	
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT			
Nombre, sur 3 ans, de : Nouveaux patients traités à l'insuline NPH Nouveaux patients expérimentés avec l'insuline NPH Patients expérimentés avec l'insuline NPH[a]	s. o.	6 240, 6 296 et 6 353 0, 6 016 et 11 575 20 044, 16 215 et 13 057	
Nombre total cumulatif admissible à l'insuline dégludec (sur 3 ans)	Ordonnances[b] [redacted], [redacted] et [redacted]	Patients 26 284, 28 527 et 30 985	
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS			
Parts de marché, sans transfert[c] (sur 3 ans) Insuline dégludec Autres insulines L.A. Insuline NPH	 [redacted] %, [redacted] % et [redacted] % [redacted] %, [redacted] % et [redacted] % [redacted] %, [redacted] % et [redacted] %	 5 %, 9 % et 13 % 6 %, 12 % et 17 % 89 %, 79 % et 70 %	
Parts de marché de l'insuline dégludec, avec transfert[c] (sur 3 ans)	[redacted] %, [redacted] % et [redacted] %	39 %, 60 % et 75 %	
Provenance de ses parts (sur 3 ans) Insuline NPH Insulines L.A.	 [redacted] % [redacted] %	 89 %, 81 % et 74 % 11 %, 19 % et 26 %	
Intégration des patients dans l'analyse	s. o.	En moyenne, en milieu d'année	
FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS			
Dose moyenne d'insuline	Par jour [redacted] U	Par année Naïfs : 10 296 U Expérimentés : 12 214 U	
Ratio de dose lors du transfert d'une insuline NPH (insuline NPH : insuline L.A.)	[redacted]:1	1:1	
Coût annuel moyen des traitements[d] Insuline dégludec Insulines L.A. Insuline NPH	 [redacted] $ [redacted] à [redacted] $ [redacted] à [redacted] $	Naïfs 789 $ 645 $ 281 $	Expérimentés 856 $ 684 $ 310 $

Insuline L.A. : Insuline à action prolongée; NPH : *Neutral Protamine Hagedorn*; s. o. : Sans objet; U : Unité d'insuline.

a Ces patients expérimentés représentent les cas prévalents, c'est-à-dire les patients qui recevaient une insuline NPH avant la première année de la présente analyse. Chaque année de l'analyse, ils peuvent avoir maintenu leur insuline NPH, commencé une insuline L.A. ou cessé leur insuline. Les cas incidents ne sont pas ajoutés à ceux-ci. La diminution progressive du nombre est attribuable aux abandons de traitement de toute cause, estimés à partir des statistiques de facturation de la RAMQ.

b Afin d'estimer son marché, le fabricant considère l'ensemble des ordonnances d'insuline basale.

c L'absence de transfert simule le statut actuel, à savoir l'estimation du marché lorsque l'insuline dégludec est inscrite sur les listes, dans la section des médicaments d'exception. Le scénario avec transfert suppose, quant à lui, le transfert de l'insuline dégludec à la section régulière.

d Les coûts estimés par le fabricant tiennent compte d'un usage de 0,545 aiguilles additionnelles par jour (0,38 $ par aiguille) avec les insulines NPH. Les coûts tiennent également compte du ratio des doses, à l'exception de l'insuline détémir, où le ratio est de 1:1. Les coûts estimés par l'INESSS sont pondérés en fonction des parts de marché des comparateurs de chaque type d'insuline.

Selon le fabricant, un impact budgétaire net sur trois ans d'environ [redacted] $ est estimé sur le budget de la RAMQ, pour un total de [redacted] ordonnances. Cet impact budgétaire tient compte d'une réduction 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'utilisation des aiguilles nécessaires aux injections d'insuline, dans l'hypothèse selon laquelle les insulines NPH sont associées à une plus grande utilisation de celles-ci.

Selon l'INESSS, les hypothèses relatives à l'estimation de la taille du marché sont bien détaillées. L'estimation des coûts de traitement est également adéquate. Toutefois, l'utilisation relative des aiguilles pour les injections d'insuline est basée sur des données non publiées difficilement vérifiables. Les hypothèses relatives aux parts de marché attendues de l'insuline ainsi qu'à leur provenance sont bien expliquées. Pour ces raisons, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de l'analyse du fabricant est jugée adéquate.

Toutefois, l'INESSS n'adhère pas à certaines hypothèses du fabricant. Dans ce contexte, il a réalisé sa propre analyse d'impact budgétaire, dans laquelle il intègre des hypothèses qui diffèrent de celles du fabricant, notamment les suivantes :

- Population admissible : Le fabricant l'estime à partir de l'ensemble des ordonnances d'insuline basale. L'INESSS considère qu'il est peu pertinent d'incorporer l'ensemble de celles-ci, puisque certaines d'entre elles concernent des patients déjà traités par une insuline à action prolongée et qu'il est peu plausible que ces patients soient amenés à changer leur traitement pour l'insuline dégludec. Dans ce contexte, l'INESSS a plutôt ciblé les patients traités par une insuline NPH. Par ailleurs, notamment afin de tenir compte de leur utilisation respective, il a distingué les patients naïfs, soit ceux qui commenceront leur première insuline basale, et les patients expérimentés. Les analyses de l'INESSS reflètent également le constat qu'une proportion de ces deux catégories de patients transférera vers une insuline à action prolongée. Ces modifications ont un effet à la baisse sur l'analyse d'impact budgétaire.
- Parts de marché de l'insuline dégludec et provenance : Le fabricant suppose que le transfert de l'insuline dégludec à la section régulière de la liste des médicaments augmenterait ses parts de marché de [redacted] % après 3 ans parmi l'ensemble des insulines basales. L'INESSS, pour sa part, estime que l'insuline dégludec serait préférée par l'ensemble (100 %) des patients naïfs aux insulines basales, en raison de son effet bénéfique sur les hypoglycémies comparativement à l'insuline NPH. En ce qui concerne les patients expérimentés et toujours traités par une insuline NPH, selon l'avis d'experts, environ 40 % de ces patients après trois ans auraient transféré vers l'insuline dégludec. Après avoir pris en considération la taille de chacune de ces populations, les parts de marché globales de l'insuline dégludec seraient de 75 % après trois ans. Compte tenu des dénominateurs très différents auxquels se rapportent ces parts de marché, elles sont difficilement comparables à celles du fabricant. Les hypothèses de l'INESSS impliquent néanmoins une plus grande croissance du marché de l'insuline dégludec. Ces modifications ont un effet à la hausse sur l'impact budgétaire.
- Facteurs influençant le coût des traitements : Le fabricant considère un ratio de conversion des doses de [redacted]:1 entre l'insuline NPH et l'insuline dégludec. L'INESSS, pour sa part, retient un ratio de 1:1 puisque, selon l'expérience clinique des experts consultés, les doses d'insuline à action prolongée rejoignent assez rapidement celles qui étaient utilisées avec l'insuline NPH avant le transfert. Par ailleurs, les données de facturation de la RAMQ ne suggèrent pas que les insulines à action prolongée sont utilisées à des doses plus basses. Enfin, le fabricant estime que les patients consomment en moyenne [redacted] unités d'insuline par jour. L'INESSS retient quant à lui une consommation annuelle (par les patients naïfs et expérimentés) estimée à partir des statistiques de facturation de la RAMQ. Dans l'ensemble, ces modifications ont un effet à la hausse sur l'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 du transfert de Tresiba[MC] FlexTouch[MC] à la section régulière de la *Liste des médicaments* (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ[a]	5 493 183 $	10 661 059 $	15 442 005 $	31 596 247 $
Nombre de personnes	10 248	17 177	23 150	23 150[b]
IMPACT NET[c]				
RAMQ	3 382 029 $	6 219 814 $	8 542 629 $	18 144 472 $
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles[d]			14 857 883 $
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés[e]			21 332 293 $

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
b Le nombre total de personnes est fondé sur l'hypothèse selon laquelle certains patients poursuivent leur traitement d'une année à l'autre.
c Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
d Les estimations sont réalisées en tenant compte d'un ratio de dose moyenne administrée entre les insulines NPH et les insulines à action prolongée (dont dégludec) de 1: 0,9, basé sur l'avis d'experts.
e Les estimations sont réalisées en tenant compte d'un taux de transfert des patients déjà traités par NPH vers l'insuline dégludec plus élevé de 50 % (30, 45 et 60 %). Les parts de marché globales de l'insuline dégludec sont alors rehaussées à 47, 69 et 83 % aux années 1, 2 et 3 respectivement.

Ainsi, selon l'INESSS, il est prévu que le transfert de l'insuline dégludec à la section régulière de la *Liste des médicaments* pourrait générer un impact net de 18,1 M$ sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années. Il convient de noter que des économies liées à la diminution de l'utilisation des aiguilles pourraient être obtenues avec l'usage de l'insuline dégludec. Ces économies seraient toutefois marginales et difficilement quantifiables.

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

Le transfert à la section régulière de la *Liste des médicaments* de l'insuline dégludec, dont le coût de traitement individuel est élevé, représente un coût d'opportunité annuel moyen pour le système de santé québécois estimé à 6,0 M$ pour le traitement de 16 858 patients. Afin de mettre en perspective ces coûts et ce qu'ils représentent, voici quelques exemples comparatifs de coûts en soins de santé. Dans un contexte de ressources limitées, ce coût d'opportunité pourrait représenter des sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer afin de permettre le transfert du médicament

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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'opportunité lié au transfert de Tresiba[MC] FlexTouch[MC] – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 6 048 157 $

Comparaison		
Coûts en médicaments		
Patient en thérapie avec l'insuline dégludec	359 $ en coût additionnel moyen par patient	16 858 patients
Coûts en soins de santé		
Équivalent en nombre d'heures de soins infirmiers à domicile	83 $/heure	72 869 heures
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	74 736 $/place	81 places
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	75 000 $/lit	81 lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	241 $/jour	25 096 jours

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis de transférer l'insuline dégludec à la section régulière des listes des médicaments pour le traitement du diabète de types 1 et 2, si la condition est respectée.

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

Motifs de la position unanime

- Le profil d'innocuité de l'insuline dégludec est meilleur que celui de l'insuline NPH, avec, notamment, une diminution des hypoglycémies. Il n'est toutefois pas possible de statuer sur l'ampleur de ces bénéfices.
- Chez les diabétiques de type 1 ou 2, le transfert de l'insuline dégludec à la section régulière des listes permettrait son remboursement sans essai préalable de l'insuline NPH et, ainsi, comblerait un besoin de santé vu que cette dernière provoque davantage d'hypoglycémies.
- Pour le traitement du diabète de type 1, l'INESSS ne peut adéquatement évaluer l'efficience de l'insuline dégludec. Toutefois, bien que l'approche soit imparfaite, l'utilisation du modèle pharmacoéconomique soumis antérieurement permettrait de dégager le constat que le produit serait vraisemblablement efficient.
- Pour le traitement du diabète de type 2, lequel représente la grande majorité des consommateurs d'une insuline basale parmi les patients assurés par la RAMQ, l'INESSS ne peut évaluer l'efficience de l'insuline dégludec. Son coût incrémental s'accompagne d'un bénéfice de santé en réduisant les hypoglycémies symptomatiques et nocturnes, dont l'ampleur n'a pu être évaluée.
- Le transfert de l'insuline dégludec à la section régulière de la *Liste des médicaments* engendrerait sur le budget de la RAMQ des coûts de 18,1 M$ sur 3 ans.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le transfert de l'insuline dégludec à la section régulière des listes des médicaments pour 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).

traitement du diabète de type 1 et 2 constituerait une décision responsable, juste et équitable si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- À partir des analyses, chaque réduction de 1 % du prix de l'insuline dégludec diminue de 299 901 $ l'impact budgétaire net sur trois ans.
- Les analyses économiques du présent avis reposent sur les prix de vente garantis et ne tiennent pas compte d'ententes d'inscription confidentielles. Le constat d'efficience serait favorablement influencé par un rabais ou une ristourne sur Tresiba[MC] FlexTouch[MC]. L'analyse d'impact budgétaire serait également favorablement influencée par un rabais sur Tresiba[MC] FlexTouch[MC], mais défavorablement influencée par un rabais ou une ristourne sur Basaglar[MC] et Toujeo[MC].

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Agence de la santé publique du Canada (ASPC).** Faits saillants sur le diabète : Données compilées de l'Enquête sur les personnes ayant une maladie chronique au Canada de 2011 . [En ligne. Page consultée le 4 mai 2020]. https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/maladies-chroniques/rapports-publications/diabete/faits-saillants-diabete-2011.html
- **Bode BW, Chaykin LB, Sussman AM, et coll**. Efficacy and safety of insulin degludec 200 u/ml and insulin degludec 100 u/ml in patients with type 2 diabetes (BEGIN : COMPARE)**.** Endocrine Practice 2014;20(8):785-91.
- **CADTH.** Long-Acting Insulin Analogues for the Treatment of Diabetes Mellitus: Meta-analyses of Clinical Outcomes - Update of CADTH Technology Report No. 92 optimal therapy report 2008;2(1).
- **Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee.** Diabetes Canada 2018 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. Can J Diabetes 2018;42(Suppl 1):S1–S325.
- **Garber A, King A, Del Prato S, et coll**. Insulin degludec, an ultra-long acting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 2): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. Lancet 2012;379:1498–507.
- **Heller S, Buse J, Fisher M, et coll**. Insulin degludec, an ultra-long acting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. Lancet 2012;379:1489–97.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)**. Tresiba[MC] FlexTouch[MC] - Diabète. Québec, Qc : INESSS;2018. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Avril_2018/Tresiba_Flex_Touch_2018_03.pdf
- **Lane W, Bailey TS, Gerety G, et coll.** Effect of insulin degludec vs insulin glargine U100 on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: The SWITCH 1 Randomized Clinical Trial. JAMA 2017;318(1):33-44.
- **Lauritzen T, Faber OK, Binder L**. Variation in insulin absorption and blood glucose concentrations. *Diabetologia* 1979 ; 17 : 291-5.
- **Lipska KJ, Parker MM, Moffet HH, et coll**. Association of initiation of basal insulin analogs vs neutral protamine hagedorn insulin with hypoglycemia-related emergency department visits or hospital admissions and with glycemic control in patients with type 2 diabetes. JAMA 2018;320(1):53-62.
- **Lopez JM, Annunziata K, Bailey RA, et coll.** Impact of hypoglycemia on patients with type 2 diabetes mellitus and their quality of life, work productivity, and medication adherence. PPA 2014; 8:683-92.
- **Majumdar SR, Hemmelgarn BR, Lin M, et coll.** Hypoglycemia associated with hospitalization and adverse events in older people: population-based cohort study. Diabetes Care 2013;36(11):3585-90.
- **Marso SP, McGuire DK, Zinman B, et coll**. Design of DEVOTE (trial comparing cardiovascular safety of insulin degludec vs insulin glargine in patients with type 2 diabetes at high risk of cardiovascular events) - DEVOTE 1. Am Heart J 2016;179:175-83.

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

- **Ratner RE, Gough SCL, Mathieu C, et coll**. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. Communication présentée au 72e Congrès de l'ADA, Philadelphie.
- **Zammitt NN et Frier BM.** Hypoglycemia in type 2 diabetes: pathophysiology, frequency, and effects of different treatment modalities. Diabetes Care 2005;28(12):2948-61.

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

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

ZIEXTENZO[MC]

Neutropénie

Avis transmis au ministre en juin 2020

Marque de commerce : Ziextenzo
Dénomination commune : Pegfilgrastim
Fabricant : Sandoz
Forme : Solution pour injection sous-cutanée (seringue)
Teneur : 10 mg/ml (0,6 ml)

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande à la ministre d'inscrire Ziextenzo[MC] sur les listes des médicaments, si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

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

Indications reconnues pour le paiement

- pour le traitement des personnes recevant des cycles de chimiothérapie moyennement ou hautement myélosuppressive (≥ 40 p. cent de risque de neutropénie fébrile).

- pour le traitement des personnes à risque de développer une neutropénie grave lors de chimiothérapie.

- lors des cycles subséquents de chimiothérapie, pour le traitement des personnes ayant souffert d'une neutropénie grave (numération des neutrophiles inférieure à 0,5 X 10^9/L) survenant lors des premiers cycles de chimiothérapie et pour lesquelles une réduction de la dose d'antinéoplasiques n'est pas appropriée.

- lors des cycles subséquents de chimiothérapie à visée curative, pour le traitement des personnes ayant souffert d'une neutropénie (numération de neutrophiles inférieure à 1,5 X 10^9/L) survenant lors des premiers cycles de chimiothérapie et pour lesquelles une réduction de dose ou un retard dans le plan d'administration de la chimiothérapie ne sont pas acceptables.

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

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Ziextenzo[MC] est un médicament biosimilaire du pegfilgrastim, dont le produit de référence est Neulasta[MC]. Il s'agit de la forme pégylée du facteur de croissance granulocytaire humain recombinant appelé filgrastim (Grastofil[MC] et Neupogen[MC]), ce qui lui confère une action prolongée. Bien que Neulasta[MC] ne soit actuellement pas inscrit sur les listes pour des raisons économiques, sa valeur thérapeutique a été reconnue par l'INESSS (octobre 2004), ce qui permet d'évaluer Ziextenzo[MC] selon le processus établi pour les médicaments biosimilaires. Tout comme le filgrastim, le pegfilgrastim est indiqué pour la réduction de la fréquence des infections se manifestant par une neutropénie fébrile chez les patients atteints d'un cancer non myéloïde et traités par des agents antinéoplasiques myélosuppresseurs. Il s'agit de la première évaluation de Ziextenzo[MC] par l'INESSS, celle-ci ayant débuté avant l'octroi de l'avis de conformité.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

En accord avec le processus d'évaluation des médicaments biosimilaires mis en place par l'INESSS en avril 2018, l'appréciation de la valeur thérapeutique d'un biosimilaire s'appuie sur l'avis de conformité émis par Santé Canada.

Pour le présent dossier, cet avis a été émis le 21 avril 2020. Il vient confirmer que Ziextenzo[MC] et Neulasta[MC] sont similaires sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les deux produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité. Le critère de la valeur thérapeutique pour Ziextenzo[MC] est donc satisfait.

Besoin de santé

Contrairement au filgrastim qui s'administre de façon quotidienne, le pegfilgrastim est administré une seule fois par cycle de chimiothérapie. Les données évaluées en octobre 2004 avaient permis de démontrer la non-infériorité de Neulasta[MC] (pegfilgrastim) par rapport à Neupogen[MC] (filgrastim) pour réduire la durée des épisodes de neutropénie grave. Pour cette raison, l'INESSS considère que les bénéfices cliniques et le profil d'innocuité de ces deux produits sont comparables. Ainsi, l'inscription du pegfilgrastim représenterait une option additionnelle pouvant faciliter la prévention ou le traitement de la neutropénie liée à la chimiothérapie, notamment en réduisant les déplacements du patient liés à son administration.

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

Le prix de vente garanti d'une seringue préremplie de Ziextenzo[MC], contenant 6 mg de pegfilgrastim, est de [redacted] $. À la dose recommandée d'une injection par cycle de chimiothérapie ou par événement de neutropénie, son coût s'élève à [redacted] $. Il est supérieur à celui obtenu avec la dose de 300 mcg de Grastofil[MC] (1 201 $) et inférieur à celui de sa dose de 480 mcg (1 922 $), ces coûts étant calculés pour une durée moyenne de traitement de 8,3 jours.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts non publiée. Elle a pour objectif de comparer le coût d'utilisation de Ziextenzo[MC] à celui de Neulasta[MC] et de ses biosimilaires Fulphila[MC] et Lapelga[MC]. Le fabricant estime que le coût pour prévenir ou traiter 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).

neutropénie avec Ziextenzo[MC] ([redacted] $) serait [redacted] à celui de Neulasta[MC] ([redacted] $) et [redacted] à celui de Fulphila[MC] et Lapelga[MC] ([redacted] $).

Selon l'INESSS, puisque les bénéfices cliniques et le profil d'innocuité du pegfilgrastim sont comparables à ceux du filgrastim, l'analyse de minimisation des coûts représente un devis adéquat. Toutefois, Neulasta[MC], Fulphila[MC] et Lapelga[MC] ne constituent pas des comparateurs valables, car ils ne sont pas inscrits sur les listes des médicaments et, donc, ne sont pas remboursés pour les indications demandées. L'INESSS retient plutôt Grastofil[MC], un biosimilaire de Neupogen[MC], comme comparateur. L'analyse est réalisée selon la perspective du système public de soins de santé et des services sociaux, dans laquelle sont inclus les coûts d'acquisition des produits et, pour une certaine proportion de patients, ceux en lien avec l'administration sous-cutanée par une infirmière à domicile ou dans un CLSC. Une analyse selon la perspective sociétale a également été effectuée; des coûts en perte de productivité sont considérés pour les patients recevant une administration sous-cutanée dans un CSLC. De plus, en raison de l'incertitude entourant l'estimation de la durée d'un traitement par Grastofil[MC], des analyses de sensibilité ont été réalisées autour de ce paramètre.

Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant Ziextenzo[MC] à Grastofil[MC] pour la prévention ou le traitement des patients atteints de neutropénie (INESSS)

Médicament			Coût de traitement	Différentiel
PERSPECTIVE DU SYSTÈME PUBLIC DE SOINS DE SANTÉ ET DES SERVICES SOCIAUX[a]				
Ziextenzo[MC]			1 936 $	-
Grastofil[MC]			1 456 $[b,c]	480 $
	Analyses de sensibilité	Coûts les plus faibles	1 097 $[c,d]	839 $
		Coûts les plus élevés	1 923 $[c,e]	13 $
PERSPECTIVE SOCIÉTALE[f]				
Ziextenzo[MC]			1 941 $	-
Grastofil[MC]			1 498 $[b,c]	443 $
	Analyses de sensibilité	Coûts les plus faibles	1 128 $[c,d]	813 $
		Coûts les plus élevés	1 977 $[c,e]	-36 $

a Les coûts considérés sont ceux d'acquisition des médicaments, des services professionnels du pharmacien, de la marge bénéficiaire du grossiste, et, pour une certaine proportion (20 %), d'administration par une infirmière.
b Le calcul de ce coût tient compte d'une durée moyenne de traitement de 8,3 jours, cette dernière reposant sur les statistiques de facturation de la RAMQ de Grastofil[MC] sur la période du 1er janvier 2019 au 31 décembre 2019.
c Le calcul de ce coût moyen pondéré tient compte d'une répartition des parts de marché de 81 et 19 % pour les seringues de Grastofil[MC] de 300 mcg et 480 mcg, respectivement, répartition basée sur les statistiques de facturation de la RAMQ.
d Le calcul de ce coût moyen pondéré tient compte du nombre moyen de seringues (6,2) remboursées par ordonnance selon les données de facturation de la RAMQ de Grastofil[MC] sur la période du 1er janvier 2019 au 31 décembre 2019.
e Le calcul de ce coût moyen pondéré tient compte d'une durée moyenne de traitement de 11 jours selon l'étude de Vose (2003).
f Elle inclut les coûts retenus selon la perspective du système public de soins de santé et de services sociaux, auxquels s'ajoutent les coûts indirects en lien avec la perte de productivité des patients recevant leur injection en CLSC.

Il ressort de cette analyse que le coût de traitement par Ziextenzo[MC] est plus élevé que le coût moyen pondéré de Grastofil[MC] dans presque toutes les situations, à l'exception de l'analyse de sensibilité qui considère une perspective sociétale et dans laquelle le nombre moyen de doses de ce dernier par épisode est de 11 au lieu de 8,3.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

Une recherche documentaire a été effectuée afin de retracer des données d'efficacité et d'innocuité de Ziextenzo[MC] chez des patients qui recevaient au préalable le produit de référence. Aucune publication n'a été répertoriée.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire visant le remboursement de Ziextenzo[MC] pour la prévention ou le traitement de la neutropénie liée à la chimiothérapie est soumise par le fabricant. Elle repose notamment sur des données de facturation. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Nombre d'ordonnances de pegfilgrastim (3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	s. o.
Nombre de fioles ou seringues de filgrastim (3 ans)	s. o.	176 946, 185 612 et 191 615
Pourcentage d'utilisation du filgrastim correspondant aux indications de Ziextenzo[MC]	s. o.	92 %
Parts de marché de Ziextenzo[MC] (3 ans)	[redacted] %, [redacted] % et [redacted] %	15 %, 25 % et 30 %
Provenance des parts de marché	Lapelga[MC]	Grastofil[MC]
COÛT DE TRAITEMENT		
Coût par dose de Ziextenzo[MC]	[redacted] $	[redacted] $
Coût par dose de 300 mcg et 480 mcg de Grastofil[MC], respectivement	s. o.	144 $ et 231 $
Nombre de doses (jours de traitement) par cycle de chimiothérapie ou par événement de neutropénie		
Ziextenzo[MC]	[redacted]	1
Lapelga[MC]		s. o.
Grastofil[MC]	s. o.	8,3

Selon le fabricant, un impact budgétaire net [redacted] sur 3 ans est estimé sur le budget de la RAMQ, et ce, pour un total de [redacted] seringues de Ziextenzo[MC].

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 Ziextenzo[MC] sur la *Liste des médicaments* pour la prévention ou le traitement des patients atteints de neutropénie (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ[a]	5 510 223 $	9 633 469 $	11 934 039 $	27 077 731 $
Nombre de seringues	2 933	5 128	6 352	14 413
IMPACT NET[b]				
RAMQ	1 607 815 $	2 810 928 $	3 482 206 $	7 900 949 $
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles[c]			1 164 019 $
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés[d]			17 285 401 $

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
b Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
c Ces estimations tiennent compte de 11 doses (jours de traitement) de Grastofil[MC] par cycle de chimiothérapie ou par événement de neutropénie au lieu de 8,3.
d Ces estimations tiennent compte de 6,2 doses (jours de traitement) de Grastofil[MC] par cycle de chimiothérapie ou par événement de neutropénie au lieu de 8,3.

Ainsi, selon les hypothèses retenues, des coûts additionnels d'environ 7,9 M$ pourraient s'ajouter sur le budget de la RAMQ dans les trois premières années suivant l'inscription de Ziextenzo[MC].

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

Il est recommandé à la ministre d'inscrire Ziextenzo[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de la neutropénie, si certaines conditions sont respectées. Celles-ci figurent au début de cet avis.

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

- L'avis de conformité émis par Santé Canada vient confirmer que Ziextenzo[MC] et Neulasta[MC] sont similaires sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les deux produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité.
- Ziextenzo[MC] représenterait, tout au plus, une option additionnelle pour le traitement de la neutropénie liée à la chimiothérapie.
- Bien que son efficacité et son innocuité puissent être considérées comme étant similaires à celles de Grastofil[MC], Ziextenzo[MC] n'est pas jugé efficient, en raison de son coût plus élevé.
- Des coûts d'environ 7,9 M$ pourraient être imputés au budget de la RAMQ dans les trois premières années suivant son inscription.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Chaque réduction de 1 % du prix de Ziextenzo[MC] diminue l'impact budgétaire net sur 3 ans de 270 777 $.
- Deux autres médicaments biosimilaires du pegfilgrastim, soit Lapelga[MC] et Fulphila[MC], dont le prix de vente garanti soumis au moment de leur évaluation est identique à celui de Ziextenzo[MC], ont pour produit de référence Neulasta[MC]. Ils ont fait l'objet d'une recommandation de l'INESSS en juillet 2018 et février 2019, respectivement, et, advenant leur inscription, ils deviendraient les comparateurs de choix de Ziextenzo[MC].
- Il convient de préciser, pour fins de concordance, que le coût de traitement de Ziextenzo[MC] est identique à celui de Lapelga[MC] et de Fulphila[MC]. Les résultats différents observés dans les présentes

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

sections économiques, comparativement à ceux des deux autres biosimilaires, s'expliquent par la mise à jour des données d'utilisation de Grastofil[MC].

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Neulasta[MC] – Neutropénie liée à la chimiothérapie. Québec, Qc : INESSS;2004. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/index.php?id=72&DemandePluginController%5Buid%5D=210&DemandePluginController%5Bonglet%5D=3&DemandePluginController%5BbackUrl%5D=%252Findex.php%253Fid%253D42%2526no_cache%253D1%2526DemandePluginController%25255Bterme%25255D%253Dneupogen%2526DemandePluginController%25255Bonglet%25255D%253D3%2526DemandePluginController%25255BEVALUES_pointer%25255D%253D0&cHash=5f7391e81d8cd6c63f39f0e5faf3ae53.
- **Vose JM, Crump M, Lazarus H, et coll**. Randomized, multicenter, open-label of pegfilgrastim compared with daily filgrastim after chemotherapy for lymphoma. J Clin Oncol 2003;1;21(3):514-9.

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

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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
AJINOMOTO	KetoVie 4:1 chocolat	formule nutritive - cétogène	Liq.	237 ml à 250 ml	Inscription - Avec conditions	Liste des médicaments du RGAM Médicament d'exception
AJINOMOTO	KetoVie 4:1 vanillle	formule nutritive - cétogène	Liq.	237 ml à 250 ml	Inscription - Avec conditions	Liste des médicaments du RGAM Médicament d'exception
AMGEN	Avsola	infliximab	Pd. Perf. I.V.	100 mg	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception
BTNX	Rapid Response Gluco-MD	réactif quantitaif du glucose dans le sang	Bandelette		Inscription	Liste des médicaments du RGAM
N. NORDISK	Rybelsus	sémaglutide	Co.	14 mg	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
N. NORDISK	Rybelsus	sémaglutide	Co.	3 mg	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
N. NORDISK	Rybelsus	sémaglutide	Co.	7 mg	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
N. NORDISK	Tresiba FlexTouch	insuline dégludec	Sol. Inj. S.C.	100 U/ml (3 ml)	Transfert à la section régulière – Avec conditions	Listes des médicaments Atténuation du fardeau économique
N. NORDISK	Tresiba FlexTouch	insuline dégludec	Sol. Inj. S.C.	200 U/ml (3 ml)	Transfert à la section régulière – Avec conditions	Listes des médicaments Atténuation du fardeau économique
NOVARTIS	Beovu	brolucizumab	Sol. Inj. (ser)	120 mg/ml (0,165 ml)	Refus d'inscription	Listes des médicaments
NUTRICIA	KetoCal 4:1 (toutes saveurs)	formule nutritive - cétogène	Liq.	237 ml à 250 ml	Inscription - Avec conditions	Liste des médicaments du RGAM Médicament d'exception
NUTRICIA	KetoCal 4:1	formule nutritive - cétogène	Pd. Orale	300 g	Inscription - Avec conditions	Liste des médicaments du RGAM Médicament d'exception
PFIZER	Ruxience	rituximab	Sol. Perf. I.V.	10 mg/ml (10 ml)	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PAR)
PFIZER	Ruxience	rituximab	Sol. Perf. I.V.	10 mg/ml (50 ml)	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PAR)

PFIZER	Ruxience	rituximab	Sol. Perf. I.V.	10 mg/ml (10 ml)	Inscription - Avec conditions	Liste des médicaments - Établissements Médicament d'exception Traitement du lymphome non hodgkinien (LNH) et de la leucémie lymphoïde chronique (LLC)
PFIZER	Ruxience	rituximab	Sol. Perf. I.V.	10 mg/ml (50 ml)	Inscription - Avec conditions	Liste des médicaments - Établissements Médicament d'exception Traitement du lymphome non hodgkinien (LNH) et de la leucémie lymphoïde chronique (LLC)
SANDOZ	Ziextenzo	pegfilgrastim	Sol. Inj. S.C. (ser)	10 mg/ml (0,6 ml)	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
SANOFIAVEN	Dupixent	dupilumab	Sol. Inj. S.C. (ser)	150 mg/ml (2 ml)	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Modification d'une indication reconnue Inscription de la teneur de 175,44 mg/ml (1,14 ml) de dupilumab
SANOFIAVEN	Dupixent	dupilumab	Sol. Inj. S.C. (ser)	175 mg/ml (1,14 ml)	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Modification d'une indication reconnue Inscription de la teneur de 175,44 mg/ml (1,14 ml) de dupilumab

Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux
Québec