

JAKAVI^{MC} – Polycythémie vraie

JUIN 2016

Marque de commerce : Jakavi

Dénomination commune : Ruxolitinib (phosphate de)

Fabricant : Novartis

Forme : Comprimé

Teneurs : 5 mg, 10 mg, 15 mg et 20 mg

Avis de refus d'ajout d'une indication reconnue aux listes des médicaments – Médicament d'exception – À moins que certaines conditions soient respectées

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas ajouter une indication reconnue à Jakavi^{MC} sur les listes des médicaments pour le contrôle de l'hématocrite chez les personnes atteintes de polycythémie vraie à moins que la condition suivante soit respectée. Le cas échéant, une indication reconnue pour le paiement est proposée.

Condition

- Atténuation du fardeau économique visant à rendre le coût de Jakavi^{MC} acceptable.

Indication reconnue pour le paiement

- ◆ pour le contrôle de l'hématocrite chez les personnes atteintes d'une polycythémie vraie :
 - dont la maladie est résistante à l'hydroxyurée;
et
 - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.

La résistance à l'hydroxyurée est définie, à la suite d'un traitement d'au moins 3 mois à raison d'une dose d'au moins 2 g par jour ou d'au moins 3 mois à la dose maximale efficace qui n'entraîne pas de toxicité hématologique, cutanée ou digestive de grade 3 ou plus, par :

- le recours à plus d'une phlébotomie sur une période de 3 mois, et ce, afin de maintenir l'hématocrite inférieur à 45 %;
ou
- un décompte leucocytaire supérieur à $10 \times 10^9/l$ et un décompte plaquettaire supérieur à $400 \times 10^9/l$;
ou
- une persistance des symptômes associés à une splénomégalie.

La première autorisation est d'une durée maximale de 4 mois.

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

Pour la poursuite du traitement, le médecin doit fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par une réduction recours à la phlébotomie afin de maintenir l'hématocrite inférieur à 45 %, une amélioration de la thrombocytose et de la leucocytose ou une amélioration des symptômes associés à une splénomégalie. Le statut de performance selon l'ECOG doit demeurer de 0 à 2. La deuxième autorisation est d'une durée maximale de 6 mois.

Pour les autorisations subséquentes, le médecin doit fournir la preuve du maintien du bénéfice clinique sur la fréquence du recours à la phlébotomie, les leucocytes et les plaquettes ou les symptômes associés à une splénomégalie. Le statut de performance selon l'ECOG doit demeurer de 0 à 2. Les autorisations subséquentes sont pour des durées maximales de 6 mois.

Les autorisations sont données à raison d'une dose maximale quotidienne de 50 mg.

À l'intention du public

Jakavi^{MC} est employé pour traiter la polycythémie vraie, un cancer hématologique rare qui entraîne une production excessive de globules rouges. Cette maladie augmente le risque de caillots veineux et d'infarctus. Elle progresse lentement, mais après plusieurs années elle peut se transformer en cancer plus grave comme la leucémie et la myélofibrose. De plus, elle entraîne de nombreux symptômes (fatigue, prurit, fièvre, douleur osseuse, difficulté à se concentrer) qui peuvent nuire à la qualité de vie.

Actuellement, pour réduire le risque de caillots, la majorité des patients reçoivent de l'aspirine. Le traitement standard inclut aussi la phlébotomie, une procédure semblable à un don de sang, pour contrôler le nombre de globules rouges. Les personnes à plus haut risque de complications reçoivent un agent cytoréducteur comme l'hydroxyurée. Cependant, certaines personnes deviennent résistantes à l'hydroxyurée ou ne la tolèrent pas et il existe peu d'options de traitement à ce stade. De plus, celles-ci ont une efficacité limitée et entraînent beaucoup d'effets indésirables. Enfin, aucun de ces traitements n'est approuvé par Santé Canada pour traiter cette maladie.

Les résultats de l'étude analysée pour évaluer la valeur thérapeutique de Jakavi^{MC} démontrent qu'il permet de contrôler le nombre de globules rouges et le volume de la rate chez environ 1 patient sur 5 (20 %). De plus, il améliore la qualité de vie et diminue les symptômes. Cependant, comme cette étude n'a pas été conçue pour évaluer l'effet du traitement sur la survie et les complications de la maladie, les conclusions qui peuvent en être tirées sont limitées.

Le prix de Jakavi^{MC} est très élevé. Puisque l'étude qui a servi à évaluer son efficacité n'avait pas pour objectif d'évaluer l'effet de ce médicament sur la survie globale et les autres complications, l'analyse du rapport entre son coût et les bienfaits qu'il procure est difficile à réaliser. Il est aussi beaucoup plus coûteux que les autres traitements utilisés pour traiter ce cancer. Par ailleurs, l'INESSS estime qu'il entraînerait des coûts d'environ 44,5 millions de dollars dans les 3 prochaines années pour traiter environ 300 personnes.

L'INESSS est conscient de l'importance pour les patients et leurs proches de prolonger la vie et de conserver une bonne qualité de vie, et ce, le plus longtemps possible. Malheureusement, dans un contexte de ressources limitées, il doit émettre des recommandations pour que ces ressources soient investies de façon responsable afin de permettre d'aider le plus de personnes dans l'ensemble du système de santé. Dans ce cas, puisque le prix de Jakavi^{MC} est très élevé, l'INESSS juge qu'il serait plus responsable que le fabricant aide à réduire le fardeau économique sur le système de santé.

Évaluation

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

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

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le ruxolitinib est un inhibiteur sélectif des kinases JAK1 et JAK2, impliquées dans la pathophysiologie de la polycythémie vraie. La mutation JAK2V617F contribuerait à la prolifération excessive des érythrocytes (Falchi 2015). Le ruxolitinib se lie au domaine kinase de l'enzyme mutante et ainsi inhibe son activité. Le ruxolitinib est administré par voie orale et est indiqué « pour le contrôle de l'hématocrite chez les patients adultes atteints de polycythémie vraie présentant une résistance ou une intolérance à un agent cytoréducteur ». Actuellement, le ruxolitinib est inscrit aux listes pour le traitement de la splénomégalie associée à la myélofibrose, selon certaines conditions. Il s'agit de la première évaluation de Jakavi^{MC} par l'INESSS pour le traitement de la polycythémie vraie.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

La polycythémie vraie est une néoplasie myéloproliférative caractérisée par une prolifération non-contrôlée des érythrocytes se traduisant par une augmentation de l'hématocrite qui peut être accompagnée d'une leucocytose ou d'une thrombocytose. Sa prévalence est estimée à 57 cas par 100 000 personnes (Mehta 2014). L'âge médian au diagnostic est d'environ 60 ans (Passamonti 2004). Les principales manifestations cliniques sont le prurit, la fatigue, la douleur osseuse et la splénomégalie. Bien que la polycythémie vraie soit une maladie qui évolue pendant plusieurs années, elle peut se compliquer d'événements thrombotiques et de saignements. La progression en myélofibrose ou en leucémie myéloïde aigüe est observée chez environ 15 % et 5 % des cas, respectivement (Falchi 2015).

Les objectifs de traitement de la polycythémie vraie sont de prévenir les complications thrombotiques, de diminuer le risque de progression de la maladie en leucémie aigüe ou en myélofibrose et de contrôler les symptômes. Présentement, mis à part le ruxolitinib, aucun traitement pour la polycythémie vraie n'est approuvé par Santé Canada. Le traitement de première intention chez les patients à faible risque d'événement thromboembolique est l'acide acétylsalicylique associé à la phlébotomie afin de maintenir l'hématocrite à moins de 45 % (Falchi 2015). Chez les patients à plus haut risque, une thérapie cytoréductrice dont la pierre angulaire est l'hydroxyurée (Hydrea^{MC} et versions génériques) est recommandée. La réponse à l'hydroxyurée est généralement adéquate et durable. Toutefois, environ 10 % des patients développeront une résistance après plusieurs années de traitement en présence d'une maladie avancée (Alvarez-Larran 2012). À ce stade, l'interféron- α -2b (Intron A^{MC}), le busulfan (Myeleran^{MC}), l'anagrélide (Agyrin^{MC} et versions génériques) ou la poursuite de l'hydroxyurée constituent les principales options thérapeutiques.

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

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude RESPONSE (Vannucchi 2015) complétée par des données supplémentaires publiées sous forme de présentation orale (Kiladjian 2015) ainsi qu'une publication sur les données de qualité de vie (Mesa 2015) sont celles retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude RESPONSE est un essai ouvert, multicentrique de phase III et à répartition aléatoire qui a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du ruxolitinib comparativement aux traitements standards. Cette étude a été réalisée chez 222 adultes atteints d'une polycythémie vraie qui présentaient une intolérance ou une résistance à l'hydroxyurée selon des critères prédéfinis inspirés de ceux de l'European LeukemiaNet (ELN; Barosi 2010) et un statut de performance selon l'ECOG de 0 à 2. Pour être admissibles, ces derniers devaient être dépendants de la phlébotomie pour contrôler leur hémocrite et présenter une splénomégalie (volume splénique supérieur à 450 cm³). Lors de la répartition aléatoire, une stratification a été effectuée, notamment selon la résistance ou l'intolérance à l'hydroxyurée. Le ruxolitinib était administré par voie orale à raison d'une dose initiale de 10 mg 2 fois par jour pendant 8 semaines; ensuite la dose était ajustée en fonction de l'efficacité et de l'innocuité. Le traitement standard (hydroxyurée, interféron, pipobroman, lénalinomide, thalidomide, anagrélide ou observation) était administré selon le protocole usuel de chacune de ces interventions. L'acide acétylsalicylique et la phlébotomie étaient permises comme traitement de base dans chaque groupe. En absence de réponse clinique satisfaisante, les patients du groupe traitement standard avaient la possibilité de recevoir le ruxolitinib (*crossover*) à partir de la semaine 32. L'objectif d'évaluation principal était un paramètre composite évalué par un comité indépendant, associant la proportion de personnes ayant un contrôle de l'hémocrite et une diminution d'au moins 35 % du volume splénique à la semaine 32. Les principaux résultats obtenus chez la population en intention de traiter sont les suivants.

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

Principaux résultats d'efficacité de l'étude de Vannucchi (2015)

Paramètre d'efficacité ^a	Ruxolitinib (n = 110)	Traitement standard ^b (n = 112)	RC (IC 95 %) ^c et valeur de p	
Contrôle de l'hématocrite ^d et réduction du volume splénique $\geq 35\%$ ^{e,f} après 32 semaines	20,9 %	0,9 %	28,6 (4,5 à 1 206) p < 0,001	
Contrôle de l'hématocrite après 32 semaines ^d	60,0 %	19,6 %	n.d.	
Réduction du volume splénique $\geq 35\%$ ^{e,f} après 32 semaines	38,2 %	0,9 %	n.d.	
Réponse hématologique complète ^{f,g} après 32 semaines	23,6 %	8,9 %	3,35 (1,43 à 8,35) p = 0,003	
Nombre de phlébotomies entre les semaines 8 et 32	0	80 %	38 %	n.d.
	1	13 %	28 %	n.d.
	2	4 %	14 %	n.d.
	≥ 3	3 %	20 %	n.d.
Maintien de la réponse ^{f,h} de la semaine 32 à la semaine 48	19,1 %	0,9 %	26,11 (3,98 à 1 080) p < 0,001	

a Pourcentage de patients

b Le traitement standard inclut l'hydroxyurée, l'interféron, l'anagrélide, le pipobroman, le lénalidomide, la thalidomide et l'observation.

c Rapport de cotes (*odds ratio*) et intervalle de confiance à 95 %

d Le contrôle de l'hématocrite est défini par l'inadmissibilité à la phlébotomie. La phlébotomie est indiquée si l'hématocrite est supérieur à 45 % à la suite d'une augmentation d'au moins 3 % par rapport à sa valeur initiale ou par un hématocrite supérieur à 48 % (valeur la plus basse entre les deux).

e Mesuré par tomodensitométrie ou résonance magnétique

f Résultats d'évaluation par un comité indépendant

g Définie par une inadmissibilité à la phlébotomie, un décompte plaquettaire d'au plus $400 \times 10^9/l$ et un décompte des leucocytes d'au plus $10 \times 10^9/l$

h Contrôle de l'hématocrite et réduction du volume splénique $\geq 35\%$

n.d. Non disponible

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

- La qualité méthodologique de cette étude est acceptable.
- Elle inclut un nombre suffisant de sujets et la répartition aléatoire est effectuée adéquatement. Une stratification en fonction du statut de réponse à l'hydroxyurée (intolérant ou résistant), une variable potentiellement confondante, a été réalisée.
- Les caractéristiques de base sont suffisamment détaillées. Les patients sont bien répartis entre les groupes. Le temps médian depuis le diagnostic est d'environ 9 ans et la durée médiane de traitement avec l'hydroxyurée est d'environ 3 ans. Le volume splénique médian est très élevé (environ 10 fois la taille normale) et la proportion de patients avec un antécédent de thrombose est de l'ordre de 32 %. Il s'agit donc d'une population dont la maladie est avancée.
- L'absence d'insu introduit un biais favorisant le ruxolitinib au regard des paramètres d'évaluation subjectifs telles la symptomatologie et la qualité de vie.
- Le traitement standard est choisi par le médecin traitant. Il y a donc possibilité d'un biais de sélection dont l'effet sur les résultats est difficile à apprécier.
- La proportion de patients intolérants ou résistants à l'hydroxyurée est respectivement de 54 % et 46 %. Les experts consultés estiment que cela n'est pas représentatif de la pratique clinique au Québec et qu'une véritable intolérance à l'hydroxyurée est plutôt

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

observée chez environ 5 % des patients. Néanmoins, la population étudiée semble représentative de celle à traiter au Québec à ce stade de la maladie.

- L'ensemble des traitements comparateurs est jugé acceptable. Toutefois, seuls l'hydroxyurée (59 %), l'interféron (12 %), l'anagrélide (7 %) et l'observation (15 %) correspondent aux traitements disponibles au Québec. L'usage d'immunomodulateurs (4,5 %), du pipobroman (1,8 %) et de l'interféron pégylé ne concorde pas avec la pratique québécoise. La validité externe de l'étude n'est toutefois pas remise en question étant donné la faible proportion de patients recevant ces traitements.
- Le choix du paramètre d'évaluation principal est jugé acceptable. La composante qui reflète le contrôle de l'hématocrite est jugée pertinente. Cependant, la réduction du volume splénique n'a pas de valeur pronostique en polycythémie vraie. Notons qu'il s'agit d'un paramètre intermédiaire. Ainsi, un paramètre d'évaluation principal traduisant l'effet du ruxolitinib sur la morbidité et la mortalité aurait été préférable.

Les résultats démontrent que le ruxolitinib permet à une plus grande proportion de sujets d'atteindre un contrôle de l'hématocrite et une réduction de la splénomégalie après 32 semaines comparativement au traitement standard. L'ampleur de l'effet est jugée cliniquement significative. L'INESSS est toutefois d'avis que la portée de ce résultat est incertaine puisque l'effet du ruxolitinib sur la survie globale, les événements thrombotiques et la transformation leucémique n'a pas été quantifié. De plus, 86 % des patients répartis au traitement standard ont reçu le ruxolitinib après 32 semaines pour des motifs d'absence d'efficacité (*crossover*). En ce qui concerne les paramètres d'évaluation secondaires, on note une augmentation de la proportion de sujets ayant une réponse hématologique complète après 32 semaines dans le groupe ruxolitinib (24 % contre 9 %) ainsi qu'un maintien de l'efficacité entre les semaines 32 et 48 (19 % contre 0,9 %). Une grande proportion de patients est devenue indépendantes à la phlébotomie entre les semaines 8 et 32 grâce au ruxolitinib.

Quant à l'innocuité, les principaux effets indésirables de tous grades les plus fréquemment rapportés avec le ruxolitinib comparativement au traitement standard sont l'anémie (44 % contre 31 %) et la thrombocytopénie (25 % contre 19 %). La proportion de sujets avec un effet indésirable de grade 3 ou 4 (33 % contre 27 %) et qui ont abandonné l'étude pour motif de toxicité (3,6 % contre 1,8 %) était similaire entre les deux groupes. Un événement thrombotique a été rapporté dans le groupe ruxolitinib contre 6 dans le groupe ayant reçu le traitement standard. Ainsi, le ruxolitinib a un profil d'innocuité favorable et comparable à celui observé en myélofibrose.

La présentation orale de Kiladjian rapporte les données de prolongation de l'étude RESPONSE à 80 semaines. Les 91 patients initialement répartis dans le groupe ruxolitinib ont poursuivi le traitement jusqu'à 80 semaines comparativement à aucun dans le groupe traitement standard. Ces données ne sont plus comparatives vu le taux d'attrition élevé dans le groupe traitement standard. Les résultats d'innocuité des 81 patients ayant effectué un *crossover* à la semaine 32 sont également rapportés. Notons que les résultats d'efficacité à 80 semaines concernant les patients initialement affectés au traitement standard qui ont reçu le ruxolitinib après la semaine 32 ne sont pas rapportés. Les résultats portent à croire que la réponse au traitement se maintient chez 80 % des patients et que la proportion de patients avec une normalisation du décompte leucocytaire ou plaquettaire augmente entre les semaines 32 et 80. De plus, 89,8 % des patients n'ont pas eu recours à la phlébotomie durant cette période. Enfin, on constate que le profil d'innocuité du ruxolitinib demeure similaire malgré une exposition plus longue.

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

L'analyse de Mesa présente, quant à elle, les données de qualité de vie et de soulagement des symptômes obtenues chez les patients de l'étude RESPONSE lors de l'analyse principale à 32 semaines. Les questionnaires utilisés sont le *Quality-of-life Questionnaire* (QLQ-C30) de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (OERTC), le *Myeloproliferative Neoplasm Self-Assessment Form Total Symptom Score* modifié (MPN-SAF TSS), le *Pruritus Symptom Impact Scale* (PSIS) et le *Patients Global Impression of Change* (PGIC). Notons qu'environ 75 % des sujets ont rempli le questionnaire de qualité de vie (QLQ-C30) au début de l'étude et après 32 semaines. Les constats de cette analyse sont les suivants :

- Le ruxolitinib semble entraîner une amélioration de la qualité de vie tandis que le traitement standard tend à la maintenir à un niveau stable ou à la détériorer.
- La proportion de patients ayant rapporté une amélioration considérée comme cliniquement significative de 10 points ou plus au QLQ-C30 à la semaine 32 par rapport au score initial était supérieure dans le groupe ruxolitinib (44 % contre 9 %).
- La proportion de patients ayant rapporté une amélioration de 50 % ou plus du score MPN-SAF TSS à la semaine 32 par rapport au score initial était supérieure dans le groupe ruxolitinib (49 % contre 5 %).
- Le ruxolitinib semble entraîner une amélioration des scores PSIS et PGIC tandis que le traitement standard ne les affecte que peu ou pas.

Les bénéfices observés sur les paramètres d'évaluation subjectifs doivent être interprétés avec prudence compte tenu de l'absence d'insu de l'étude. De surcroît, 58,9 % des patients affectés au traitement standard recevaient l'hydroxyurée, un médicament auquel ils étaient résistants ou intolérants. Il est à noter que les échelles d'évaluation sont reconnues, mais n'ont pas fait l'objet d'une validation chez les patients atteints de polycythémie vraie. Néanmoins, l'INESSS est d'avis que ce traitement semble globalement améliorer la qualité de vie et les symptômes des patients.

Besoin de santé

Les options de traitement pour la prise en charge des patients atteints de polycythémie vraie résistants ou qui ne tolèrent pas l'hydroxyurée sont limitées. Actuellement, à ce stade de la maladie, ils peuvent continuer de recevoir l'hydroxyurée à dose ajustée afin d'obtenir le meilleur rapport entre l'efficacité et l'innocuité en plus des phlébotomies au besoin. Par ailleurs, l'interféron, l'anagrélide et le busulfan peuvent aussi être envisageables comme traitements. Cependant, leur usage est souvent limité par un profil d'innocuité défavorable. Le ruxolitinib constitue une option de traitement additionnelle pour la prise en charge de cette population chez laquelle il existe un besoin médical non comblé.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que le ruxolitinib satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le contrôle de l'hématocrite chez les personnes atteintes d'une polycythémie vraie, résistantes ou intolérantes à l'hydroxyurée.

Motifs de la position unanime

- Les résultats de l'étude RESPONSE, dont la qualité méthodologique est jugée acceptable, permettent de reconnaître les bénéfices cliniques du ruxolitinib chez les

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

patients atteints de polycythémie vraie. Toutefois, cette étude comporte plusieurs limites, notamment le devis ouvert, les biais et l'incertitude quant à la validité externe.

- Le ruxolitinib augmente de façon cliniquement significative la proportion de patients qui atteignent un contrôle de l'hématocrite et une réduction du volume splénique.
- Le ruxolitinib augmente de façon cliniquement significative la proportion de patients qui atteignent une réponse hématologique complète.
- L'étude RESPONSE ne permet pas de statuer quant à l'effet du médicament sur la survie globale et les autres complications de la polycythémie vraie.
- Le ruxolitinib réduit la fréquence des phlébotomies.
- Le contrôle de l'hématocrite et la réduction de la splénomégalie semblent se maintenir jusqu'à 80 semaines.
- Le profil d'innocuité est acceptable. La plupart des effets indésirables sont connus et peuvent être pris en charge en modifiant la dose.
- Le ruxolitinib semble améliorer globalement la qualité de vie et les symptômes.
- Le ruxolitinib peut combler un besoin de santé chez les personnes atteintes de cette maladie qui sont intolérantes ou résistantes à l'hydroxyurée.

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

Le prix d'un comprimé de ruxolitinib, quelle que soit la teneur, est de 82,19 \$. Le coût pour 28 jours de traitement est de 4 603 \$. Lorsque la posologie doit être augmentée à 50 mg par jour, le coût du traitement double (9 205 \$), puisque des comprimés doivent être associés. Ces coûts sont supérieurs à ceux de son principal comparateur, l'hydroxyurée (57 \$ à 86 \$).

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a pour objectif d'estimer les ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels du ruxolitinib comparativement à un ensemble de traitements, notamment l'hydroxyurée, administrés chez les adultes atteints de polycythémie vraie présentant une résistance ou une intolérance à un agent cytoréducteur. Entre autres, cette analyse :

- s'appuie sur des résultats non publiés de l'étude [REDACTED];
- dérive la survie des patients résistants ou intolérants à partir des résultats de l'étude [REDACTED];
- [REDACTED].

Dans l'ensemble, cette analyse pharmacoéconomique comporte plusieurs limites importantes, notamment au regard de la survie globale et de son extrapolation. Compte tenu du fait qu'aucune donnée de survie n'est disponible dans l'étude RESPONSE, le fabricant dérive la survie globale à partir [REDACTED]

[REDACTED]. Ainsi, il n'est pas approprié de modéliser la survie à partir de ce paramètre. Pour cette raison, l'analyse et ses conclusions ne sont pas retenues.

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

Autres indicateurs pharmacoéconomiques

L'INESSS a considéré des indicateurs pharmacoéconomiques afin de mettre en perspective l'efficacité du traitement. Ces autres indicateurs reposent sur différentes variables cliniques ou économiques considérées et permettent d'apprécier dans son ensemble le rapport différentiel entre le coût et l'efficacité du ruxolitinib comparativement à un ensemble de traitements administrés à ce stade de la maladie. Les données cliniques retenues sont tirées de l'étude RESPONSE à 32 semaines de suivi. Les indicateurs sont les suivants :

- 191 515 \$ par patient additionnel ayant un contrôle de l'hématocrite et une réduction du volume splénique de ≥ 35 %;
- 94 809 \$ par patient additionnel ayant un contrôle de l'hématocrite;
- 260 460 \$ par patient additionnel ayant une réponse hématologique complète;
- 141 338 \$ par patient additionnel ayant un contrôle de la leucocytose ($\leq 15 \times 10^9/l$);
- 86 948 \$ par patient additionnel ayant une diminution ≥ 50 % de ses symptômes selon l'échelle MPN-SAF TSS.

Malgré les limites de telles comparaisons, ces ratios sont jugés très élevés comparativement à ceux estimés antérieurement pour d'autres médicaments anticancéreux. L'INESSS tient à préciser que le coût théorique en médicament du ruxolitinib est estimé à 64 942 \$ en moyenne par année et que selon les estimations du fabricant, environ ■■■ % et ■■■ % des patients seront toujours sous traitement respectivement à 5 ans et à 10 ans.

En conclusion, les résultats générés par l'analyse soumise sont empreints d'une très grande incertitude et, compte tenu de l'impossibilité de valider les estimations de survie globale, leur interprétation est hasardeuse. Ainsi, avec l'information pharmacoéconomique disponible, l'INESSS n'est pas en mesure d'évaluer l'efficacité du ruxolitinib. De surcroît, considérant que son coût de traitement est très élevé, l'INESSS est d'avis qu'il ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

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 présente une analyse d'impact budgétaire pour le remboursement du ruxolitinib pour le contrôle de l'hématocrite chez les personnes atteintes d'une polycythémie vraie dont la maladie est résistante à un agent cytoréducteur. Il repose sur des données épidémiologiques, ainsi que sur des hypothèses appuyées par des études cliniques et l'opinion d'experts. Dans cette analyse, il est supposé que :

- Le nombre de personnes atteintes de polycythémie vraie au Québec serait de 4 748 en 2016. Ultiment, ■■■ % de ces personnes seraient résistantes ou intolérantes à un agent cytoréducteur et admissibles à recevoir le ruxolitinib.
- Parmi les patients résistants ou intolérants, ■■■ % recevraient un traitement actif.
- Les parts de marché du ruxolitinib seraient de ■■■ %, ■■■ % et ■■■ %, ce qui correspond au traitement de ■■■, ■■■ et ■■■ patients au cours de chacune des 3 premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue. Ces parts proviendraient à ■■■ % des patients recevant de ■■■ et à ■■■ % de ceux recevant de ■■■.
- La durée moyenne de traitement du ruxolitinib est de ■■■ jours par année. Celle-ci tient compte des taux d'abandons du traitement.

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

Impact budgétaire de l'ajout d'une indication reconnue à Jakavi^{MC} à la Liste des médicaments pour le contrôle de l'hématocrite chez les personnes atteintes d'une polycythémie vraie

		An 1	An 2	An 3	Total	
IMPACT BRUT^a						
Fabricant ^b	RAMQ	█████ \$	█████ \$	█████ \$	█████ \$	
	Nombre de personnes	█████	█████	█████	n.d.	
INESSS ^c	RAMQ	12 455 665 \$	14 861 225 \$	17 311 693 \$	44 628 583 \$	
	Nombre de personnes	221	263	307	307 ^d	
IMPACT NET						
Fabricant ^{a,b}	RAMQ	█████ \$	█████ \$	█████ \$	█████ \$	
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles				█████ \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés				█████ \$
INESSS ^{c,e}	RAMQ	12 432 570 \$	14 833 670 \$	17 279 595 \$	44 545 835 \$	
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles ^f				34 386 259 \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés ^g				49 153 623 \$

- a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
b Les estimations tiennent compte des patients résistants ou intolérants à un agent cytoréducteur.
c Les estimations ne tiennent compte que des patients résistants à l'hydroxyurée.
d Le nombre total de personnes est basé sur l'hypothèse qu'une bonne proportion de patients poursuivent leur traitement d'une année à l'autre.
e Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
f Les estimations sont basées sur une prévalence plus faible de la polycythémie vraie.
g Les estimations sont basées sur des parts de marché plus élevées pour le ruxolitinib.
n.d. Non disponible

Plusieurs hypothèses émises par le fabricant ont été modifiées par l'INESSS, notamment :

- Nombre de patients admissibles à recevoir le ruxolitinib : Ce nombre serait moins important, compte tenu de l'indication de paiement retenue.
- Pourcentage de patients recevant un traitement actif : Il est estimé que ce pourcentage serait plus élevé. Cette modification augmente de façon importante les coûts.
- Durée de traitement : Elle est estimée à 318 jours à partir des données de l'étude RESPONSE. Cette modification augmente les coûts.
- Coût de traitement du ruxolitinib : Selon l'étude RESPONSE, il est considéré que 8 % des personnes traitées avec le ruxolitinib doivent associer 2 comprimés pour obtenir la posologie de 25 mg 2 fois par jour.
- Comparateur : Selon les cliniciens consultés, l'interféron est un comparateur peu pertinent. Ce dernier n'est pas considéré dans l'analyse.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels d'environ 44,5 M\$ (moyenne de 14,9 M\$/an) pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ pour les 3 premières années suivant l'inscription du ruxolitinib. Ces estimations se basent sur l'hypothèse que 221, 263 et 307 patients seraient traités au cours de chacune des 3 premières années (nombre moyen annuel de 264 patients traités).

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

L'inscription du ruxolitinib, dont le coût de traitement individuel est élevé, représente un coût d'opportunité annuel moyen pour le système de santé québécois estimé à 14,9 M\$ pour le traitement de 264 personnes. Afin de mettre en perspective ces coûts et ce qu'ils représentent,

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

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'ajout d'une indication reconnue au ruxolitinib – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 14 848 612 \$

Comparaison		
COÛTS EN MÉDICAMENTS		
Contrôle de l'hématocrite chez les personnes atteintes d'une polycythémie vraie avec le ruxolitinib	56 316 \$ en coût additionnel annuel moyen/personnes	264 personnes
COÛTS EN SOINS DE SANTÉ		
Équivalent en nombre d'heures pour des soins infirmiers à domicile	69 \$/heure	215 823 heures
Équivalent annuel en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	61 418 \$/place	242 places
Équivalent annuel en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	68 000 \$/lit	218 lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	228 \$/jour	66 246 jours

Perspective du patient

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

Les personnes atteintes de polycythémie vraie ont une espérance de vie plus courte que la population générale. La majorité se dit préoccupée par la survenue de thrombose, la transformation en cancer plus malin ou d'autres complications. Leur qualité de vie et leur fonctionnement sont affectés profondément par les symptômes de la maladie. La plupart rapportent avoir ressenti des symptômes longtemps avant le diagnostic. La fatigue, la difficulté à se concentrer, la douleur osseuse et les sueurs nocturnes sont souvent très débilitantes et peuvent rendre le travail impossible. Le prurit est souvent grave et difficile à contrôler. La douche ou le bain peuvent être problématiques, car le contact avec l'eau peut causer une exacerbation du prurit.

L'hydroxyurée est généralement efficace pour contrôler l'hématocrite, mais chez plusieurs personnes, ce médicament ne soulage que partiellement les symptômes, surtout le prurit. Les phlébotomies occasionnent une perte de temps significative étant donné les déplacements fréquents requis et la durée de la procédure. La grande majorité des personnes atteintes de la maladie ont exprimé le souhait que le ruxolitinib soit disponible, surtout lorsque l'hydroxyurée n'est plus envisageable. Finalement, pour le patient, l'accès à un traitement qui lui permettrait d'améliorer ou de préserver sa qualité de vie plus longtemps est très important.

Perspective du clinicien

Le ruxolitinib constitue une option de traitement supplémentaire pour les patients atteints de polycythémie vraie en cas de résistance ou d'intolérance à l'hydroxyurée. Le traitement standard au Québec consiste à ajuster la dose d'hydroxyurée afin d'obtenir le meilleur rapport entre l'efficacité et l'innocuité en plus du recours à la phlébotomie au besoin. D'autres options pharmacologiques sont disponibles, mais peu prescrites vu leur profil d'effets indésirables

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

important. L'appréciation de l'efficacité et de l'innocuité du ruxolitinib repose sur des données de niveau de preuve acceptable démontrant qu'il est supérieur aux traitements standards pour le contrôle de l'hématocrite et la réduction de la splénomégalie. De plus, le ruxolitinib atténue significativement le fardeau des symptômes en plus d'améliorer la qualité de vie. Les cliniciens reconnaissent que les données ne permettent pas de statuer quant à l'effet du médicament sur la survie, les thromboses, les saignements et la transformation en leucémie. Toutefois, le mécanisme d'action ciblé du ruxolitinib, son efficacité sur le contrôle de la prolifération myéloïde et sa capacité à réduire la charge allélique JAK2V617F laissent croire que de tels bénéfices seraient plausibles. Le tout reste à confirmer dans le contexte d'études cliniques. Enfin, la toxicité de ce produit est faible et son profil d'innocuité est connu et peut être pris en charge.

L'absence de remboursement d'un médicament dont la valeur thérapeutique est reconnue place les cliniciens dans une position difficile des points de vue juridique, éthique et déontologique. L'évolution de ces concepts conduit en effet à conclure que le respect des principes du consentement éclairé oblige le médecin à divulguer à son patient les diverses options de traitement appropriées. Les médecins estiment qu'ils ne satisferaient pas les exigences d'un consentement éclairé s'ils ne dévoilaient pas l'existence d'une option qui n'est pas inscrite aux listes des médicaments.

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

Les cliniciens sont également conscients des problèmes d'allocation des ressources qui en résultent et qui ont des conséquences directes sur les soins. Dans ce contexte, advenant le remboursement du ruxolitinib, ils considèrent qu'un suivi étroit de la réponse clinique est requis et que le traitement doit être arrêté en absence d'efficacité ou lors d'une transformation en myélofibrose ou en leucémie.

Perspective du citoyen

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

Mais encore faudrait-il clarifier le sens même de l'exercice. Qu'entend-on exactement par « perspective citoyenne »? Il nous semble que ce concept devient plus clair lorsqu'on le met en parallèle avec la « perspective patient ». Celle-ci vise à donner voix aux patients et à leurs proches, à permettre la prise en compte d'éléments expérientiels qui ne peuvent être saisis par les sources classiques. Elle favorise également la prise en compte de connaissances d'un autre type que scientifiques. Bien que le citoyen ait fait l'expérience de la maladie, il adopte une perspective plus distanciée, mais toujours empathique. La perspective citoyenne exige de considérer la santé parmi un ensemble de biens fondamentaux que l'état doit promouvoir. Le

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

regard citoyen est d'une ampleur plus grande que celui du payeur de taxes, ce dernier se préoccupe de l'impact de la fiscalité alors que le premier se préoccupe du bien de l'ensemble des citoyens et des arbitrages nécessaires pour la réalisation des biens fondamentaux que sont la santé, l'éducation, le développement durable, la culture, etc. La préoccupation de l'équité domine le regard citoyen, qui est enfin particulièrement attentif aux mesures qui rendent le débat démocratique possible : participation des concernés, diffusion de l'information, régulation des conflits d'intérêts. Ajoutons un élément paradoxal, le regard citoyen perçoit la diversité des conceptions du monde, des valeurs et des représentations de la vie bonne. Il favorise un vivre ensemble qui assume la diversité.

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

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

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

À cet égard, prenant acte de cet a priori, l'INESSS est d'avis qu'aux yeux d'un citoyen il serait raisonnable de convenir que le ruxolitinib représente une option thérapeutique qui peut être jugée importante, puisqu'elle permet à un plus grand nombre de patients d'atteindre un contrôle de l'hématocrite, une réduction du volume splénique, une réponse hématologique complète, un

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

meilleur contrôle des symptômes et une amélioration de la qualité de vie comparativement au traitement standard. Cependant, dans une perspective de justice distributive, son remboursement ne constitue pas une décision responsable, juste et équitable compte tenu du coût soumis par le fabricant. Il serait donc nécessaire que ce dernier participe à des mesures d'atténuation du fardeau économique.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus à la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis qu'il n'est pas raisonnable d'ajouter une indication reconnue au ruxolitinib sur les listes des médicaments pour le contrôle de l'hématocrite chez les personnes atteintes d'une polycythémie vraie, résistantes à l'hydroxyurée, à moins que la condition suivante soit respectée.

Ce produit doit faire l'objet d'une mesure d'atténuation du fardeau économique visant à rendre son coût acceptable en raison des constats suivants :

- L'évaluation de l'efficacité du ruxolitinib par rapport à un ensemble de traitements administrés à ce stade de la maladie, notamment l'hydroxyurée, n'a pas été possible en raison de l'absence de données de survie comparatives.
- Un traitement avec ce médicament est très coûteux (4 603 \$ par 28 jours). Il peut doubler (9 205 \$) si 2 comprimés doivent être associés pour obtenir la posologie de 25 mg 2 fois par jour.
- Son coût annuel moyen théorique est estimé à 64 942 \$. Selon les estimations du fabricant, environ ■ % des patients seront toujours sous traitement après 5 ans.
- L'impact budgétaire net est estimé à 44,5 M\$ sur 3 ans pour le traitement d'environ 307 patients.

De plus, seule une indication reconnue pour le paiement comprenant des mesures strictes d'utilisation peut s'avérer un choix responsable, et cela dans le but d'assurer à l'ensemble des citoyens un accès équitable et raisonnable aux soins de santé.

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

Motifs de la position unanime

- Le ruxolitinib permet à une proportion significative de patients de contrôler leur hématocrite, de réduire leur volume splénique, d'atteindre une réponse hématologique complète et de réduire le recours à la phlébotomie comparativement au traitement standard.
- Le ruxolitinib semble améliorer globalement la qualité de vie et les symptômes.
- La toxicité du ruxolitinib est acceptable.
- Le ruxolitinib pourrait combler un besoin de santé chez les personnes atteintes de polycythémie vraie qui sont intolérantes ou résistantes à l'hydroxyurée.
- Le coût de traitement par personne est très élevé.
- L'INESSS n'est pas en mesure d'évaluer l'efficacité du ruxolitinib.
- Les indicateurs pharmacoéconomiques calculés n'ont pas démontré que ce traitement est efficient.
- Des coûts additionnels d'environ importants pourraient s'ajouter au budget de la

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

RAMQ pour les 3 premières années suivant l'ajout d'une indication de paiement au ruxolitinib. Seuls les patients résistants sont inclus en raison de la difficulté de circonscrire la population véritablement intolérante à l'hydroxyurée.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Alvarez-Larran A, Pereira A, Cervantes F, et coll.** Assessment and prognostic value of the European LeukemiaNet criteria for clinicohematologic response, resistance, and intolerance to hydroxyurea in polycythemia vera. *Blood* 2012 9;119(6):1363-9.
- **Barosi G, Birgegard G, Finazzi G, et coll.** A unified definition of clinical resistance and intolerance to hydroxycarbamide in polycythaemia vera and primary myelofibrosis: results of a European LeukemiaNet (ELN) consensus process. *Br J Haematol* 2010;148(6):961-3.
- **Falchi L, Newberry KJ, Verstovsek S.** New Therapeutic Approaches in Polycythemia Vera. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2015;15 Suppl:S27-33.
- **Kiladjian JJ, Vannucchi AM, Griesshammer M, et coll.** Ruxolitinib versus best available therapy in patients with polycythemia vera : 80-week follow-up from the RESPONSE trial. Présenté au 20^e congrès de l'European Hematology Association, Vienne, Autriche, 11-14 juin (Présentation orale)
- **Mehta J, Wang H, Iqbal SU, et coll.** Epidemiology of myeloproliferative neoplasms in the United States. *Leuk Lymphoma* 2014;55(3):595-600.
- **Mesa R, Miller CB, Thyne M, et coll.** Impact of myeloproliferative neoplasms (MPNS) on patients' overall health and productivity: Results from the MPN landmark survey in the united states. *Blood* [résumé d'étude]. 2014;124(21). Présenté au : Blood Conference: 56th Annual Meeting of the American Society of Hematology, ASH du 6 décembre au 9 décembre 2014, San Francisco, Californie
- **Mesa R, Verstovsek S, Kiladjian JJ, et coll.** Changes in quality of life and disease-related symptoms in patients with polycythemia vera receiving ruxolitinib or standard therapy. *Eur J Haematol* 2015 26.
- **Passamonti F, Rumi E, Pungolino E, et coll.** Life expectancy and prognostic factors for survival in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Am J Med* 2004 15;117(10):755-61.
- **Tefferi A, Rumi E, Finazzi G, et coll.** Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia* 2013;27(9):1874-81
- **Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Griesshammer M, et coll.** Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. *N Engl J Med* 2015 29;372(5):426-35.

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

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