

DEFITELIO^{MC} – Syndrome d'obstruction sinusoidale

Avis transmis au ministre en MARS 2018

Marque de commerce : Defitelio

Dénomination commune : Défibrotide sodique

Fabricant : Jazz

Forme : Solution pour perfusion intraveineuse

Teneur : 80 mg/ml (2,5 ml)

Avis d'inscription à la Liste Établissements – Médicament d'exception

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 au ministre d'inscrire Defitelio^{MC} à la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du syndrome d'obstruction sinusoidale avec dysfonction rénale et pulmonaire.

Indication reconnue

- ◆ pour le traitement d'un syndrome d'obstruction sinusoidale chez les personnes ayant reçu une transplantation de cellules souches hématopoïétiques et présentant une dysfonction rénale ou pulmonaire.

À l'intention du public

Defitelio^{MC} est un médicament utilisé pour traiter le syndrome d'obstruction sinusoidale. Ce syndrome atteint le foie et il est le plus souvent une complication qui survient après une greffe de cellules souches. Les patients qui sont atteints de la forme grave peuvent avoir une dysfonction des reins et des poumons. Sans traitement, ils décèdent dans plus de 80 % des cas.

L'évaluation de Defitelio^{MC} repose sur plusieurs études dont les résultats montrent que ce médicament améliore le taux de survie des patients atteints de la forme grave de ce syndrome.

Le coût de traitement de Defitelio^{MC} est élevé. Toutefois, le rapport entre son coût et son efficacité (les effets réels sur la durée de vie et la qualité de vie) est jugé efficient lorsqu'il est comparé aux meilleurs soins de soutien. Par ailleurs, l'INESSS estime qu'au cours des trois prochaines années, l'inscription de Defitelio^{MC} entraînerait des dépenses d'environ 1,8 M\$ pour le système de santé, pour traiter 16 patients.

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

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La défibrotide est un mélange d'oligonucléotides dont le mode d'action n'est pas entièrement élucidé. Il possède toutefois des propriétés profibrinolytiques et pourrait jouer un rôle dans la protection des cellules endothéliales. Il est indiqué « pour le traitement des patients adultes et pédiatriques atteints d'une maladie veino-occlusive (MVO) hépatique, également appelée syndrome d'obstruction sinusoidale (SOS), associée à un dysfonctionnement rénal ou pulmonaire, à la suite d'une transplantation de cellules souches hématopoïétiques (TCSH) ». Il s'agit de la première évaluation de Defitelio^{MC} par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le SOS est une des complications potentielles qui peuvent survenir après une TCSH. Il se définit tout d'abord par une atteinte des cellules endothéliales sinusoidales du foie puis évolue vers une obstruction des veines centrolobulaires hépatique. L'incidence moyenne serait d'environ 14 %, mais varie grandement selon le type de greffe et le régime de conditionnement utilisé (Coppell 2010). En effet, les patients ayant reçu un régime de conditionnement myéloablatif ainsi que ceux ayant reçu une greffe allogénique risquent davantage de développer cette complication. Habituellement, la maladie se développe dans les 21 jours suivant la TCSH, mais un début plus tardif est également possible. Le SOS se caractérise, entre autres, par une hyperbilirubinémie, de l'ascite, une augmentation du poids et une hépatomégalie qui peut être douloureuse. Lorsque la maladie s'aggrave, elle peut être associée à une dysfonction de certains organes, notamment des reins et des poumons. À ce stade, le SOS est associé à un taux de mortalité de plus de 80 % (Coppell).

La prise en charge repose sur des soins de soutien incluant notamment la restriction liquidienne, les diurétiques et la paracentèse. De plus, les patients pouvaient, jusqu'à tout récemment, avoir accès à la défibrotide par le programme d'accès spécial de Santé Canada. Toutefois, aucun médicament pour le traitement du SOS n'est actuellement inscrit aux listes.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, celles de Richardson (2010, 2016 et 2017) et de Corbacioglu (2016) ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

Étude de Richardson 2016

Il s'agit d'un essai de phase III, multicentrique, en mode ouvert et contrôlé par une cohorte historique. Elle a pour but d'évaluer l'efficacité de la défibrotide chez des enfants et des adultes atteints du SOS grave survenu après une TCSH. Les patients inclus devaient avoir un SOS défini selon les critères de Baltimore et devaient présenter une dysfonction rénale ou pulmonaire dans les 28 jours suivants la TCSH. Les mêmes critères d'inclusion s'appliquaient aux sujets de la cohorte historique. Le diagnostic de ceux-ci était jugé par un comité indépendant qui était à l'insu de l'évolution du syndrome. Les patients du groupe traité ont reçu de la défibrotide à une dose de 25 mg/kg/jour pendant un minimum de 21 jours. Le paramètre d'évaluation principal est le taux de survie 100 jours après la TCSH. Les principaux résultats, selon la population en intention de traiter, sont présentés au tableau suivant :

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

Principaux résultats de l'étude de Richardson 2016

Paramètre d'évaluation	Défibrotide (n = 102)	Cohorte historique non traitée (n = 32)	Différence ajustée ^a (IC95 %) Valeur p
Taux de survie 100 jours après la TCSH	38,2 %	25,0 %	23,0 % (5,2 à 40,8) p = 0,0109
Réponse complète 100 jours après la TCSH ^b	25,5 %	12,5 %	19,0 % (3,5 à 34,6) p = 0,0160

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; TCSH : Transplantation de cellules souches hématopoïétiques.

a Ajustement selon le quintile du score de propension.

b Proportion de patients présentant une réponse complète définie par la résolution des anomalies des paramètres utilisés pour le diagnostic du syndrome d'obstruction sinusoidale et de la dysfonction viscérale.

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

- Cette étude est de faible niveau de preuve puisqu'il n'y a pas de répartition aléatoire et qu'elle est réalisée en mode ouvert. De plus, le nombre de patients inclus dans la cohorte historique est faible et inférieur à celui initialement prévu au protocole.
- Les critères d'inclusion sont considérés comme adéquats et permettent de bien cibler les sujets ayant une atteinte grave.
- Le taux de survie et la réponse complète 100 jours après la TCSH sont des paramètres d'évaluation pertinents et représentent des objectifs de traitement importants chez ces patients.
- La comparaison avec un contrôle historique est acceptable dans le contexte de cette maladie peu fréquente dont le taux de mortalité est élevé. En effet, l'ensemble des données disponibles au moment de cette étude indiquait des résultats prometteurs, donc il était éthiquement difficile de réaliser une étude contre placebo.
- Le diagnostic des patients de la cohorte historique était jugé par un comité indépendant qui était à l'insu de l'évolution du syndrome, ce qui limite les biais de sélection.
- La population incluse représente bien celle traitée au Québec. Toutefois, les critères de Baltimore limitent à 21 jours le délai entre la greffe et l'apparition du SOS, alors que celui-ci peut survenir plus tardivement en pratique clinique.

Les résultats indiquent que la défibrotide améliore le taux de survie à 100 jours, comparativement à la cohorte historique non traitée. De surcroît, une plus grande proportion de patients a atteint une réponse complète dans le groupe traité. Les résultats sont considérés comme cliniquement significatifs, bien qu'il demeure une certaine incertitude en raison du faible nombre de patients inclus dans la cohorte historique.

Innocuité

Les effets indésirables les plus souvent rapportés dans les deux groupes sont notamment l'hypotension, les hémorragies alvéolaires pulmonaires, l'épistaxis, les pétéchies, la diarrhée et les vomissements. La fréquence de ceux-ci est toutefois plus importante dans la cohorte historique. Pour ce qui est des effets indésirables de grade 3, 4 ou 5 chez les patients traités avec la défibrotide, les hémorragies et l'hypotension sont ceux les plus souvent rapportés. Toutefois, ces derniers peuvent également être causés par le SOS lui-même. L'innocuité de la défibrotide est donc considérée comme acceptable.

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

Étude de Richardson 2010

Il s'agit d'une étude de phase II de détermination de dose, à répartition aléatoire et en mode ouvert. Elle a pour but notamment d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de la défibrotide chez des patients atteints d'un SOS à la suite d'une TCSH. Au total, 151 patients ont été répartis pour recevoir de la défibrotide à la dose de 25 mg/kg/jour ou 40 mg/kg/jour pendant un minimum de 14 jours. Le paramètre d'évaluation principal est la réponse complète définie par la résolution de la dysfonction viscérale accompagnée d'une bilirubine sérique totale de moins de 2 mg/dl. Au Canada, la dose recommandée est de 25 mg/kg/jour de défibrotide; ainsi, seuls les résultats de cette dose sont présentés ci-dessous :

- La proportion de patients ayant présenté une réponse complète est de 49 %.
- Le taux de survie 100 jours après la TCSH est de 44 %.

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

- La qualité méthodologique de cette étude est acceptable. Elle inclut des patients suivis de façon prospective, leurs caractéristiques sont bien détaillées et témoignent d'une atteinte grave avec dysfonction viscérale.
- Les patients sont atteints d'un SOS grave avec dysfonction viscérale, ce qui est représentatif des patients traités avec la défibrotide au Québec.
- La réponse complète et le taux de survie à 100 jours après la TCSH sont des paramètres d'évaluations pertinents et représentent des objectifs de traitement important chez ces patients.

Les résultats montrent que la défibrotide à la dose de 25 mg/kg/jour permet d'atteindre une réponse complète et un taux de survie à 100 jours qui sont considérés comme cliniquement significatifs. De plus, ces résultats vont dans le même sens que ceux de l'étude précédente. En ce qui concerne l'innocuité, 3 % des patients ont présenté un effet indésirable de grade 3 ou 4, considéré comme lié au traitement. Pour ce qui est des saignements causés par le traitement, aucun cas de grade 3 ou plus n'a été rapporté.

Publication de Richardson 2017

Il s'agit d'une étude observationnelle, prospective, multicentrique, en mode ouvert et sans groupe comparateur. Les patients inclus devaient présenter un SOS, avec ou sans atteinte viscérale, causé ou non par une TCSH. Au total, 573 patients ayant reçu une TCSH ont été inclus et ont reçu de la défibrotide à la dose de 25 mg/kg/jour pendant une durée minimale de 21 jours. Parmi ceux-ci, 351 sujets avaient une dysfonction viscérale. Les principaux résultats de l'analyse intermédiaire sont les suivants :

- Parmi les patients ayant reçu une TCSH, 50,3 % étaient vivants 100 jours après la greffe.
- Parmi les patients avec une atteinte viscérale et ayant reçu une TCSH, 45,3 % étaient vivants 100 jours après la greffe.

Cette étude est de faible niveau de preuve, car il s'agit d'une étude observationnelle dont la population est hétérogène. De fait, les patients pouvaient avoir ou non une atteinte viscérale, ce qui représente une population moins gravement atteinte. Cependant, le sous-groupe de patients ayant une atteinte viscérale représente bien ceux traités en pratique clinique au Québec.

Les résultats indiquent qu'environ la moitié des patients avec ou sans atteinte viscérale sont encore vivants 100 jours après la TCSH. Ce pourcentage est légèrement inférieur chez la population ayant une atteinte viscérale. Toutefois, il s'agit de sujets plus gravement atteints et un nombre plus élevé de décès

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

était attendu. Ces résultats sont considérés d'ampleur cliniquement significative et vont dans le même sens que ceux des études précédentes

Publication de Corbacioglu

Elle rapporte une étude de cohorte prospective portant sur la défibrotide utilisée dans le contexte d'un programme permettant un usage compassionnel. Les données étaient rapportées sur une base volontaire. Les patients inclus devaient présenter un SOS avec ou sans dysfonction viscérale, causé par une TCSH, de la chimiothérapie ou de la radiothérapie. Les 710 sujets inclus ont reçu de la défibrotide à différentes posologies pour une durée minimale de 14 jours. Les principaux résultats sont les suivants :

- Les patients ont reçu une dose médiane de 25 mg/kg/jour de défibrotide pendant une durée médiane de 15 jours.
- Parmi tous les patients inclus, 44 % étaient vivants à 100 jours.
- Parmi les patients ayant une atteinte viscérale, 33 % étaient vivants à 100 jours.

Ces données sont de faible niveau de preuve puisqu'il s'agit d'une étude observationnelle pour laquelle les résultats sont rapportés sur une base volontaire. La population est très hétérogène et aucun sous-groupe ne cible les patients ayant un SOS avec une atteinte viscérale et ayant reçu une TCSH. De plus les doses utilisées sont variables entre les patients et la durée médiane de traitement est inférieure aux 21 jours recommandés, ce qui pourrait avoir influencé les résultats. Par ailleurs, une proportion non négligeable de patients étaient encore vivants lorsque perdus de vue, ce qui génère de l'incertitude sur le bénéfice réel. Cependant, malgré cette incertitude, on constate que les résultats dans ce contexte de vie réelle vont dans le même sens que les études précédentes.

Besoin de santé

Sans traitement, le taux de mortalité des patients atteints d'un SOS avec dysfonction viscérale est très élevé. Il existe un grand besoin de santé pour ces patients du fait qu'aucun traitement spécifique n'est inscrit aux listes. Les données évaluées montrent que la défibrotide augmente la survie chez les adultes et les enfants atteints d'un SOS avec dysfonction viscérale; ce médicament pourrait donc combler un besoin de santé.

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 défibrotide satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement du SOS avec dysfonction rénale ou pulmonaire chez les patients ayant reçu une TCSH.

Motifs de la position unanime

- Malgré les limites méthodologiques relevées, les résultats d'une étude de phase III comparant des patients traités avec de la défibrotide à ceux d'une cohorte historique non traitée montrent que ce médicament améliore le taux de survie 100 jours après une TCSH de même que la proportion de patients ayant atteint une réponse complète.
- D'autres études appuient les bénéfices observés dans l'étude de phase III.
- L'innocuité de la défibrotide est considérée comme acceptable.
- Les données évaluées indiquent que la défibrotide pourrait combler un besoin de santé

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

chez les patients atteints d'un SOS avec dysfonction viscérale.

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

Le prix de vente garanti d'une fiole contenant 200 mg de défibrotide est de 614 \$. À la posologie quotidienne recommandée de 25 mg/kg, le coût de 21 jours de traitement varie de 12 894 \$ à 64 470 \$ si l'on considère un poids corporel variant de 3,5 kg à 40 kg. Il est de 112 976 \$ si l'on considère plutôt un poids de 70 kg.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental de la défibrotide en ajout aux meilleurs soins de soutien, comparativement aux meilleurs soins de soutien seuls, pour le traitement du SOS avec dysfonction viscérale à la suite d'une TCSH. Cette analyse :

- se base sur un modèle de Markov simulant l'évolution du SOS avec dysfonction viscérale selon deux phases. La phase aigüe, d'une durée d'un an, comporte trois états de santé, soit l'état initial du SOS avec dysfonction viscérale, la réponse complète et le décès. La phase de long terme est composée de deux états de santé, soit la survie et le décès;
- utilise un horizon temporel à vie;
- intègre les données d'efficacité qui proviennent de l'étude de Richardson (2016) pour la phase aigüe de même que celles des études de Remberger (2011) et d'Ashton (2014) pour la phase de long terme;
- inclut des valeurs d'utilité associées à chaque état de santé qui proviennent des études d'Aberg (2011) et de Szende (2014);
- présente les résultats selon une perspective d'un système public de santé et de services sociaux, dans laquelle sont considérés les coûts d'acquisition du médicament, ainsi que de la prise en charge de la maladie.

Son ratio coût-utilité incrémental s'établit à ■■■ \$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY). Selon les analyses de sensibilité déterministes effectuées, celui-ci pourrait varier de ■■■■■ \$/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 50 000 \$/QALY gagné est de ■■■ %.

Selon l'INESSS, la qualité méthodologique de cette analyse est dans l'ensemble adéquate. Toutefois, il a relevé des éléments susceptibles d'affecter l'estimation du ratio coût-utilité incrémental et a apporté notamment les modifications suivantes :

- Données cliniques : Dans son analyse, le fabricant a utilisé les données issues du rapport de l'étude clinique de Richardson plutôt que celles présentées dans la publication. L'INESSS estime que ces dernières auraient dû être appliquées dans le modèle.
- Durée de la phase aigüe : Le fabricant a retenu une durée de 365 jours à la suite d'une TCSH pour la phase aigüe du syndrome. Or, selon les experts consultés, le temps nécessaire à la résolution du SOS avec dysfonction viscérale est plus court. La durée a ainsi été réduite à 100 jours, plus proche de ce qui est observé en clinique.
- Extrapolation de la survie globale : Afin d'obtenir les données de survie globale deux ans après la TCSH, le fabricant a réalisé deux extrapolations successives. Celles-ci sont basées, d'une part, sur les résultats de l'étude de Remberger, d'autre part, sur les probabilités de survie de la population générale qu'il a ajustées selon le ratio de survie relative issu de l'étude d'Ashton. L'INESSS a 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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

appliqué les ratios de mortalité standardisés disponibles à différents moments suivant la TCSH de l'étude d'Ashton pour extrapoler ces données.

- Coûts d'hospitalisation : Selon le fabricant, le temps d'hospitalisation supplémentaire causé par un SOS avec dysfonction viscérale se répartit à 85 % en unité de soins intensifs et à 15 % en unité de soins intermédiaires. Toutefois, l'INESSS est d'avis que la totalité de l'hospitalisation serait en unité de soins intensifs.
- Valeur d'utilité : La valeur retenue par le fabricant pour les états de réponse complète et de survie provient d'une étude réalisée en Europe auprès de la population générale. L'INESSS retient plutôt l'hypothèse que cette valeur devrait refléter les préférences de patients ayant reçu une TCSH. Une valeur d'utilité plus faible, issue de l'étude de Slovacek (2005), a ainsi été retenue pour chacun.

Une limite importante à l'analyse a de plus été relevée. Elle provient de l'absence de complications à la suite de la TCSH dans le modèle, alors que certains événements, tels que la maladie du greffon contre l'hôte ou une rechute, pourraient survenir chez les patients ayant récupéré d'un SOS avec dysfonction viscérale. Cette limite fait que les coûts seraient sous-estimés alors que les années de vie et les années de vie pondérées par la qualité seraient surestimées pour les patients traités à la défibrotide. Le ratio coût-utilité incrémental est ainsi jugé sous-estimé. Toutefois, l'ampleur de ces variations demeure inconnue puisque plusieurs facteurs pourraient influencer la survenue de complications à la suite de la TCSH.

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

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique de la défibrotide, en ajout aux meilleurs soins de soutien, comparativement aux meilleurs soins de soutien seuls pour le traitement du syndrome d'obstruction sinusoidale avec dysfonction viscérale

Perspective du MSSS	Δ AVG	Δ QALY	Δ Coût (\$)	RCUI (\$/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIO DU FABRICANT	■	■	■	■
INESSS				
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES ^a				
1. Données cliniques	1,730	1,546	41 883	27 098
2. Durée de la phase aigüe	3,462	3,084	27 396	8 884
3. Extrapolation de la survie globale	1,713	1,558	27 396	17 588
4. Coûts d'hospitalisation	1,730	1,546	24 556	15 886
5. Valeur d'utilité	1,730	1,247	27 396	21 975
SCÉNARIO DE BASE				
1+2+3+4+5	3,426	2,469	40 610	> 16 450 ^b
BORNE INFÉRIEURE				
1+2+3+4	3,426	3,109	40 610	> 13 061 ^b
BORNE SUPÉRIEURE				
1+2 ^c +3+4+5	2,110	1,514	40 610	> 26 831 ^b
ANALYSES DE SENSIBILITÉS PROBABILISTES	La probabilité est de : 100 % que le ratio soit \leq à 50 000 \$/QALY gagné.			

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

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

b Les complications à la suite d'une TCSH ne sont pas considérées, ce qui sous-estime les coûts et surestime les années de vie et les années de vie pondérées par la qualité des patients prenant la défibrotide. Par conséquent, les ratios différentiels sont jugés sous-estimés.

c La durée de la phase aigüe a été allongée à 180 jours postgreffe, correspondant à la dernière mesure d'efficacité de l'étude de Richardson (2016).

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le ratio coût-utilité incrémental de la défibrotide en ajout aux meilleurs soins de soutien par rapport aux meilleurs soins de soutien seuls est d'au moins 16 450 \$/QALY gagné. Bien que le modèle minimise les complications à la suite d'une TCSH des patients traités avec la défibrotide, l'INESSS considère qu'elle constitue une stratégie efficiente. Selon les analyses de sensibilité effectuées, celui-ci pourrait varier de 13 061 \$/QALY gagné à 26 831 \$/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 50 000 \$/QALY gagné est de 100 %.

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 TCSH implique des coûts importants pour le système de santé et de services sociaux et mobilise plusieurs ressources. Elle s'accompagne de plusieurs interventions médicales et médicamenteuses afin de limiter les complications et les décès à la suite de cette intervention. Le SOS est une complication possible de la TCSH qui peut être fatale, particulièrement si elle est accompagnée d'une dysfonction viscérale. Le traitement de celui-ci fait partie intégrante de la prise en charge du patient greffé. L'ajout de la défibrotide aux autres interventions permettrait de limiter les décès associés à la TCSH.

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

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant, visant le remboursement de la défibrotide chez les patients ayant développé un SOS avec dysfonction viscérale à la suite d'une TCSH. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques et des données non publiées. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

PARAMÈTRE	FABRICANT	INESSS
Population admissible au traitement		
Nombre de TCSH au Québec	■	435
Croissance annuelle du nombre de TCSH au Québec	■ %	5 %
Proportion de TCSH allogéniques avec régime myéloablatif	s.o.	50 %
Proportion de SOS parmi les TCSH allogéniques avec régime myéloablatif	■ %	5,4 %
Proportion de SOS parmi les TCSH allogéniques avec régime non myéloablatif et les TCSH autologues	■ %	1 %
Proportion de SOS avec dysfonction viscérale	■ %	46 %
Nombre de personnes traitées (3 ans)	■, ■ et ■	5, 5 et 6
Marché		
Parts de marché annuelles de la défibrotide	■ %	100 %
Coût de traitement		
Poids moyen des patients	53,7 kg	< 18 ans : 31 kg > 18 ans : 80 kg
Proportion de TCSH chez des personnes de moins de 18 ans	s.o.	12,6 %

s.o. : Sans objet; SOS : Syndrome d'obstruction sinusoidale; TCSH : Transplantation de cellules souches hématopoïétiques.

Selon le fabricant, pour permettre le traitement de ■ patients au bout de la troisième année, un impact net sur trois ans de ■ \$ est estimé sur le budget des établissements.

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

- Nombre de TCSH : Le fabricant a utilisé des données provenant de l'hôpital Maisonneuve-Rosemont, qu'il a ensuite extrapolées à l'échelle du Québec. L'INESSS, sur la base de statistiques provenant des établissements pratiquant ce type d'intervention, estime que le nombre de TCSH serait inférieur. Cela a un effet à la baisse sur les estimations.
- Croissance annuelle : Le fabricant s'est basé sur l'hypothèse d'une augmentation du nombre de cancers hématologiques pour estimer la croissance du nombre de TCSH. Toutefois, cette valeur a été jugée trop élevée considérant les ressources disponibles et, par conséquent, a été diminuée. Cela a un effet à la baisse sur les estimations.
- Proportion de patients avec un SOS parmi les TCSH : Le fabricant estime que la proportion de patients avec un SOS serait la même indépendamment du type de greffe ou du régime de conditionnement reçu. Selon l'avis d'experts consultés, cette proportion serait plus faible dans le cas de greffes autologues ou d'allogreffes avec régime non myéloablatif. Cela a un effet à la baisse sur les estimations.

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

- Poids des patients : Le fabricant s'est basé sur l'étude de Richardson (2016) pour estimer le poids moyen des patients. L'INESSS estime que chez les adultes, celui-ci serait beaucoup plus élevé. Cette modification a un effet à la hausse sur les estimations.

Impact budgétaire brut et impact budgétaire net de l'inscription de Defitelio^{MC} à la *Liste des médicaments - Établissements* pour le traitement du syndrome d'obstruction sinusoidale avec dysfonction viscérale (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
Établissements	565 494 \$	565 494 \$	694 434 \$	1 825 422 \$
Personnes	5	5	6	16
Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles ^a			1 721 656 \$
	Pour 3 ans, coûts les plus élevés ^b			2 470 122 \$

a Les estimations tiennent compte d'un poids moyen plus faible des adultes (75 kg).

b Les estimations tiennent compte d'une proportion plus élevée de patients ayant un SOS parmi les greffes autologues et les greffes allogéniques avec régime non myéloablatif (2 %).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts de 1,8 M\$ pourraient s'ajouter au budget des établissements durant les trois premières années suivant l'inscription de la défibrotide. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 16 patients seraient traités au cours de ces années.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'inscrire Defitelio^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du SOS avec dysfonction pulmonaire ou rénale chez les patients ayant reçu une TCSH.

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

Motifs de la position unanime

- Les données évaluées montrent que la défibrotide améliore le taux de survie à 100 jours après une TCSH chez les patients ayant un SOS avec dysfonction viscérale.
- L'innocuité de la défibrotide est considérée comme acceptable.
- Les données évaluées indiquent que la défibrotide pourrait répondre à un besoin de santé chez les patients atteints d'un SOS avec dysfonction viscérale.
- Comparée aux meilleurs soins de soutien, la défibrotide en ajout aux meilleurs soins de soutien représente une option jugée efficiente avec un ratio d'au moins 16 450 \$/QALY gagné.
- Des coûts d'environ 1,8 M\$ sont estimés sur le budget des établissements au cours des trois premières années suivant l'inscription de la défibrotide.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Grâce au programme d'accès spécial de Santé Canada, certains établissements de santé se procuraient des fioles de 200 mg de défibrotide au prix de ■■■ \$.

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

- Chaque réduction de 1 % du prix d'une fiole de défibrotide réduit de 18 254 \$ l'impact budgétaire net sur trois ans.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Aberg F, Maklin S, Rasanen P, et coll.** Cost of a quality-adjusted life year in liver transplantation: the influence of the indication and the model for end-stage liver disease score. *Liver Transpl* 2011;17(11):1333-43.
- **Ashton LJ, Le Marsney RE, Dodds AJ, et coll.** A population-based cohort study of late mortality in adult autologous hematopoietic stem cell transplant recipients in Australia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20(7):937-45.
- **Coppell JA, Richardson PG, Soiffer R, et coll.** Hepatic veno-occlusive disease following stem cell transplantation: incidence, clinical course, and outcome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16(2):157-68.
- **Corbacioglu S, Carreras E, Mohty M, et coll.** Defibrotide for the treatment of hepatic veno-occlusive disease: final results from the international compassionate-use program. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22(10):1874-82.
- **Remberger M, Ackefors M, Berglund S, et coll.** Improved survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in recent years. A single-center study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17(11):1688-97.
- **Richardson PG, Riches ML, Kernan NA, et coll.** Phase 3 trial of defibrotide for the treatment of severe veno-occlusive disease and multi-organ failure. *Blood* 2016;127(13):1656-65.
- **Richardson PG, Soiffer RJ, Antin JH, et coll.** Defibrotide for the treatment of severe hepatic veno-occlusive disease and multiorgan failure after stem cell transplantation: a multicenter, randomized, dose-Finding Trial. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16(7):1005-17.
- **Richardson PG, Smith AR, Triplett BM, et coll.** Defibrotide for patients with hepatic veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome: interim results from a treatment IND Study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017;23(6):997-1004.
- **Slovacek L, Slovackova B, Jebavy L.** Global quality of life in patients who have undergone the hematopoietic stem cell transplantation: finding from transversal and retrospective study. *Exp Oncol* 2005;27(3):238-42.
- **Szende A, Janssen B, Cabases J.** *Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D* : Springer; 2014.

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

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