AVIS AU MINISTRE

DE

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

AVIS TRANSMIS AU MINISTRE EN NOVEMBRE 2021

Date de transmission au ministre de la Santé et des Services sociaux :
8 novembre 2021

Québec

Avis transmis au ministre le 8 novembre 2021

TABLE DES MATIÈRES

INREBIC[MC] 4
SPLÉNOMÉGALIE ASSOCIÉE À LA MYÉLOFIBROSE *4*
JAKAVI[MC] 28

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 au ministre le 8 novembre 2021

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 au ministre en vertu de l'article 5 de cette loi. Toutefois, l'INESSS est également soumis à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ., chapitre A-2.1). Conséquemment, certaines informations sont soustraites de la publication en conformité aux restrictions au droit d'accès. Ces dernières ont donc été caviardées en conformité avec la Loi.

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 retraitée 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, gestionnaire retraitée du réseau de la santé et des services sociaux

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

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

Présidente

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

Vice-président

M. Luc Poirier, pharmacien d'établissement de santé

Membres

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 honoraire et associée, Faculté de droit, Université de Montréal

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

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

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 : hématologie et oncologie médicale.

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.

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

INREBIC[MC]

Splénomégalie associée à la myélofibrose

Avis transmis au ministre en novembre 2021

Marque de commerce : Inrebic
Dénomination commune : Fédratinib
Fabricant : Celgene
Forme : Capsule
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 au ministre d'inscrire Inrebic[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de première intention de la splénomégalie associée à la myélofibrose (MF), si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

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

Indication reconnue pour le paiement

- pour le traitement de la splénomégalie associée à la myélofibrose primitive, à la myélofibrose consécutive à une polycythémie vraie ou à une thrombocythémie essentielle, chez les personnes présentant :

  - une rate palpable à 5 cm ou plus sous le rebord costal gauche, accompagnée d'une imagerie de base;
    et
  - une maladie de risque intermédiaire 2 ou élevé selon l'IPSS (système international de score d'évaluation du pronostic);
    et
  - un statut de performance selon l'ECOG de 0 à 2.

  La durée maximale de chaque autorisation est de 6 mois.

  Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par la réduction importante de la splénomégalie, confirmée par imagerie ou par l'examen physique et par l'amélioration de la symptomatologie chez les patients symptomatiques initialement.

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

Il est à noter que le fédratinib n'est pas autorisé à la suite de l'échec d'un inhibiteur des janus kinases utilisé pour le traitement de la splénomégalie associée à la myélofibrose.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le fédratinib est un inhibiteur sélectif de la JAK2, impliquée dans la MF. L'inhibition de cette enzyme par le fédratinib empêche l'activation de la voie JAK/STAT, ce qui réduit l'hyperprolifération cellulaire et la surproduction des cytokines. Ce médicament s'administre par voie orale et est indiqué « pour le traitement de la splénomégalie et/ou des symptômes liés à la maladie chez les patients adultes atteints de myélofibrose primitive de risque intermédiaire 2 ou élevé, de myélofibrose consécutive à une polycythémie vraie ou à une thrombocytémie essentielle, incluant les patients qui ont déjà reçu du ruxolitinib ».

Le développement du fédratinib a été marqué par la suspension prolongée de son programme clinique par les autorités de santé américaines de 2013 à 2017 en raison de cas suspectés d'encéphalopathie de Wernicke. Afin d'atténuer le risque d'un tel événement, la monographie de produit du fédratinib fait l'objet de mises en garde et de précautions importantes à cet égard et recommande l'évaluation des taux de thiamine avant l'instauration du traitement et périodiquement pendant le traitement, lorsqu'indiqué sur le plan clinique.

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la première évaluation d'Inrebic[MC] par l'INESSS pour cette indication, évaluation réalisée dans le cadre d'un processus d'évaluation aligné sur Santé Canada et l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

La MF est un syndrome myéloprolifératif caractérisé par le remplacement progressif de la moelle osseuse par du tissu cicatriciel, ce qui limite la capacité de la moelle osseuse à produire des cellules sanguines normales et entraîne une hématopoïèse extramédullaire dans plusieurs organes, dont principalement la rate (Tefferi 2018). Cette maladie peut survenir de *novo* en tant que MF primitive, ou être secondaire à d'autres affections hématologiques comme la polycythémie vraie ou la thrombocythémie essentielle (O'Sullivan 2018). Une caractéristique clé de la pathogénèse de la MF est l'activation de la voie JAK/STAT médiée par diverses mutations, dont celle du gène *JAK2* (Tefferi). La Société de Leucémie et Lymphome du Canada estime qu'entre 36 et 360 Canadiens reçoivent un diagnostic de MF chaque année et que la prévalence de la maladie en Amérique du Nord est de 4 à 6 cas pour 100 000 personnes.

Les principales manifestations cliniques de la MF incluent l'anémie sévère, la splénomégalie, le prurit, les douleurs osseuses, ainsi que les symptômes constitutionnels, dont la fatigue, les sueurs nocturnes et la fièvre. Une splénomégalie est présente chez environ 90 % des patients atteints de MF (Cervantes 2009), laquelle induit souvent une satiété précoce ainsi qu'un inconfort abdominal et peut entraîner une hypertension portale avec des risques de saignements variqueux. Les principales causent de décès

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

comprennent la progression rapide vers une leucémie aigüe, ce qui survient dans environ 20 % des cas, et les conséquences des cytopénies, dont les infections ou les hémorragies (Tefferi).

Divers systèmes de catégorisation des risques sont disponibles afin d'estimer le pronostic des patients atteints de MF primitive, notamment l'*International Prognostic Scoring System* (IPSS) utilisé lors du diagnostic de la maladie et le *Dynamic International Prognostic Scoring System* (DIPSS) utilisé au cours de l'évolution de la maladie. Le nombre de facteurs de mauvais pronostic présents définit une MF de risque faible, intermédiaire 1, intermédiaire 2 ou élevé; les survies médianes correspondantes sont de 11,3, 7,9, 4,0 et 2,3 ans (Cervantes).

Le traitement de la MF dépend de la catégorie de risque de la maladie et des symptômes présents. La greffe de cellules souches allogéniques constitue la seule modalité de traitement potentiellement curative. Toutefois, en raison de la morbidité et de la mortalité liées à cette greffe, peu de patients y sont admissibles. Les autres options de traitement sont à visée palliative et ciblent le soulagement des symptômes de la maladie. Chez les patients présentant une maladie de faible risque, bien que divers traitements conventionnels soient disponibles, l'hydroxyurée est généralement l'option privilégiée en première intention pour le traitement de la splénomégalie et des symptômes associés. Chez ceux avec une maladie de risque intermédiaire 2 ou élevé, le ruxolitinib (Jakavi[MC]), inhibiteur des JAK1 / 2, constitue le standard de soins actuel. Son efficacité est supérieure à celle des divers traitements conventionnels (Harrison 2012). Toutefois, étant donné que ce médicament est associé à une thrombocytopénie importante, une dose de départ réduite doit être administrée aux patients avec une faible numération plaquettaire, ce qui pourrait entraîner une efficacité sous-optimale chez certains d'entre eux. De plus, la plupart des patients cessent le traitement par le ruxolitinib au cours des cinq premières années, notamment en raison d'un manque d'efficacité, d'une perte de réponse, d'une toxicité inacceptable ou d'une progression de la maladie vers une leucémie; les taux d'abandon répertoriés dans les études à long terme sont approximativement de 50 % à trois ans et de 75 % à cinq ans (Palandri 2020). Après un traitement par le ruxolitinib, il n'existe aucun standard de soins reconnu. Le retraitement par le ruxolitinib, seul ou en association avec un traitement conventionnel, constitue généralement l'option préconisée pour les patients réfractaires ou récidivants au ruxolitinib, bien que son efficacité soit peu documentée. Chez les patients intolérants au ruxolitinib, le ruxolitinib est généralement réintroduit à faible dose. Lorsque le retraitement n'est pas envisageable, les patients peuvent recevoir un traitement conventionnel en monothérapie, notamment l'hydroxyurée ou la prednisone, bien que leur efficacité soit jugée très modeste à ce stade de la maladie. La splénectomie et la radiothérapie splénique constituent des options de derniers recours.

Besoin de santé

Chez les patients atteints de MF de risque intermédiaire 2 ou élevé présentant une splénomégalie et qui ne sont pas admissibles à une greffe de la moelle osseuse, les options de traitement sont limitées. Le ruxolitinib constitue le standard de soins actuel et aucune option reconnue n'est disponible après son arrêt. Ainsi, il existe un besoin de nouvelles thérapies pouvant améliorer la splénomégalie associée à la MF, la symptomatologie de la maladie, la qualité de vie ainsi que la survie des patients, autant en première intention de traitement que chez les patients réfractaires ou récidivants au ruxolitinib.

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

Parmi les publications analysées, les études JAKARTA (Pardanani 2015, Mesa 2021, Harrison 2021 [Affiche]) et JAKARTA-2 (Harrison 2017, Harrison 2020, Harrison 2019 [Affiche]) sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. De plus, l'INESSS a apprécié deux comparaisons indirectes soumises par le fabricant (rapports complets non publiés, Tang 2020a [Affiche], Tang 2020b [Affiche]).

Patients n'ayant jamais été traités par un inhibiteur des JAK

Étude JAKARTA

Il s'agit d'un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et réalisé à double insu, ayant pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du fédratinib comparativement à celles d'un placebo. Il a été réalisé sur 289 adultes atteints de MF primitive de risque intermédiaire 2 ou élevé, ou de MF consécutive à une polycythémie vraie ou à une thrombocythémie essentielle, et n'ayant jamais été traités par un inhibiteur des JAK. Pour être admis, les sujets devaient notamment présenter une splénomégalie, une numération plaquettaire d'au moins 50 x 10^9/l ainsi qu'un statut de performance selon l'ECOG de 0 à 2. Les patients ont été répartis en 3 groupes pour recevoir, une fois par jour pendant au moins 6 cycles de 28 jours, le fédratinib à raison de 400 mg (n = 96), le fédratinib à raison de 500 mg (n = 97) ou un placebo (n = 96). Les traitements étaient administrés jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. En présence de certains effets indésirables, leur administration pouvait être interrompue ou la dose réduite. Les patients initialement affectés au placebo pouvaient recevoir l'une des deux doses de fédratinib après six cycles de traitement, ou advenant la progression de la maladie.

Le paramètre d'évaluation principal est la proportion de patients atteignant une réponse splénique à la fin du sixième cycle de traitement, mesurée par imagerie, et confirmée quatre semaines plus tard. La réponse splénique est définie par une réduction du volume de la rate d'au moins 35 % par rapport à sa taille initiale. Le paramètre secondaire clé est la proportion de patients présentant une réduction du score total des symptômes d'au moins 50 % à la fin du sixième cycle de traitement par rapport au score initial. La réduction du score total des symptômes est mesurée à l'aide d'une version modifiée du questionnaire *Myelofibrosis Symptom Assessment Form* (MFSAF), laquelle évalue six symptômes de la maladie (diaphorèse nocturne, démangeaison, malaise abdominal, satiété précoce, douleur sous les côtes gauches, et douleur osseuse ou musculaire). Afin de contrôler l'inflation de l'erreur de type 1 (alpha), ces deux paramètres ont été évalués selon une approche hiérarchisée avec un seuil bilatéral de 2,5 %. La proportion de patients présentant une réduction du volume splénique d'au moins 35 %, sans confirmation, a été évaluée *a posteriori*.

La suspension du développement clinique du fédratinib en 2013 a entrainé l'arrêt prématuré de l'étude JAKARTA. Les principaux résultats, obtenus sur la population en intention de traiter, après un suivi médian d'environ 19 mois, sont présentés dans le tableau suivant. Compte tenu du fait que la dose de 500 mg de fédratinib n'est pas approuvée par Santé Canada, seule la dose de 400 mg de fédratinib est considérée dans les présents travaux.

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

Principaux résultats d'efficacité de l'étude JAKARTA (Pardanani 2015)

Paramètre d'évaluation à la semaine 24 (fin du sixième cycle), par rapport à la valeur de base	Fédratinib 400 mg (n = 96)	Placebo (n = 96)	Valeur p
Réduction du volume de la rate d'au moins 35 %, avec confirmation 4 semaines plus tard[a,b]	36,5 %	1,0 %	p < 0,001
Réduction du volume de la rate d'au moins 35 %, sans confirmation[a,b,c]	46,9 %	1,0 %	p < 0,001[d]
Réduction du score total des symptômes d'au moins 50 %[a,e, f]	36,3%	7,1 %	p < 0,001

a Résultats exprimés en proportion de patients.
b Mesuré par résonnance magnétique ou tomodensitométrie et évalué à l'aveugle par un comité indépendant.
c Analyse *post hoc*
d L'analyse statistique est exploratoire en l'absence d'ajustement de la multiplicité des analyses.
e Mesuré à partir du questionnaire modifié *Myelofibrosis Symptom Assessment Form* (MFSAF), lequel évalue, sur une échelle de 0 à 10, la sévérité de six symptômes clés associés à la myélofibrose (diaphorèse nocturne, démangeaison, malaise abdominal, satiété précoce, douleur sous les côtes gauches et douleur osseuse ou musculaire). La valeur moyenne hebdomadaire du score journalier est utilisée pour le calcul.
f Mesuré chez les patients présentant un score initial total des symptômes (91 patients dans le groupe fédratinib et 85 patients dans le groupe placebo).

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

- Cette étude est jugée de bonne qualité méthodologique.
- Les caractéristiques de base des patients sont généralement bien équilibrées entre les groupes, malgré certains débalancements, notamment quant à la proportion de patients avec une maladie de risque élevé et l'utilisation antérieure de l'hydroxyurée. L'influence de ces différences sur les résultats est jugée non significative.
- Le paramètre principal d'évaluation est jugé pertinent. La réponse splénique est mesurée par imagerie et évaluée à l'aveugle par un comité indépendant, ce qui limite les biais de détection sur ce paramètre.
- L'arrêt prématuré de l'étude JAKARTA n'affecte pas la mesure du paramètre principal puisqu'au moment de l'arrêt, tous les patients avaient suivi six cycles de traitement ou avaient cessé définitivement le traitement.
- La validité de la version modifiée du questionnaire MFSAF évaluant six symptômes est incertaine. Notons toutefois que la version originale évaluant 10 symptômes est une mesure d'évaluation reconnue et validée.

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

- Le placebo est considéré comme un comparateur acceptable, bien qu'il renseigne peu sur la place du fédratinib dans la thérapie, puisqu'au moment de commencer l'étude, aucun traitement n'était disponible pour le traitement de la splénomégalie associée à la MF de risque intermédiaire 2 ou élevé. Toutefois, compte tenu du fait que le ruxolitinib est aujourd'hui le standard de soins, une comparaison directe entre le fédratinib et le ruxolitinib aurait été pertinente.
- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci sont d'un âge médian de 65 ans et 59 % sont des hommes. La plupart des patients sont atteints d'une MF primitive (63 %), présentent une mutation du gène *JAK2* (67 %) et ont une numération plaquettaire d'au moins 100 x 10^9/l (84 %). Les patients présentaient initialement une longueur splénique médiane palpable de 15 cm et un volume splénique médian de 2 568 ml.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 l'avis des experts, la population sélectionnée est globalement représentative de celle atteinte de MF de risque intermédiaire 2 ou élevé qui serait traitée au Québec.

Les résultats de l'étude JAKARTA montrent qu'après 24 semaines de traitement, le fédratinib améliore significativement la splénomégalie chez les patients atteints de MF de risque intermédiaire 2 ou élevé, par rapport au placebo. La proportion de patients du groupe fédratinib ayant présenté une réponse splénique, avec ou sans confirmation, est jugée importante. Les résultats indiquent que la plupart des patients ayant reçu le fédratinib ont présenté une réduction de leur volume splénique, alors que la majorité de ceux ayant reçu le placebo ont plutôt présenté une augmentation du volume de leur rate. La variation moyenne du volume splénique a été de -35,6 % avec le fédratinib et de +10,3 % avec le placebo. Les estimations mesurées avec le modèle Kaplan-Meier suggèrent que la durée de la réponse splénique avec le fédratinib est de 18,2 mois. Toutefois, ce paramètre ne peut être pleinement apprécié compte tenu de la période de suivi limitée. Les taux de réponse splénique semblent plus élevés avec le fédratinib dans la plupart des sous-groupes prédéfinis, dont celui des patients présentant une mutation du gène *JAK2*. Ces résultats doivent cependant être interprétés avec prudence étant donné le faible échantillonnage dans certains sous-groupes.

Les résultats montrent également qu'après 24 semaines de traitement, le fédratinib réduit significativement la charge symptomatique associée à la MF, par rapport au placebo. La plupart des patients ayant reçu le fédratinib ont présenté une réduction des symptômes clés, alors qu'environ la moitié de ceux ayant reçu le placebo ont présenté une augmentation de leur charge symptomatique. Notons que des améliorations importantes par rapport aux valeurs initiales, pour chacun des six symptômes évalués, ont été observées.

Des analyses de la survie globale et de la survie sans progression ont été réalisées *a posteriori.* Les résultats indiquent que la survie globale et la survie sans progression à un an sont numériquement en faveur du fédratinib (92 % contre 86 % et 83 % contre 67 %, respectivement) (Harrison 2021 [Affiche]). La période de suivi limitée ne permet pas l'appréciation des mesures d'efficacité à long terme.

La qualité de vie des patients liée à la santé issue de l'étude JAKARTA (Mesa 2021) a été évaluée par des scores d'utilité à l'aide du questionnaire *EuroQol 5-Dimensions-3 levels* (EQ-5D-3L), lequel est un outil générique évaluant la mobilité, l'autonomie, les activités habituelles, la douleur/l'inconfort et la dépression/l'anxiété. Le questionnaire inclut également une échelle visuelle analogue évaluant l'état de santé globale. Au moment de l'analyse après le sixième cycle de traitement, les taux de complétion du questionnaire et de l'échelle visuelle analogue par les patients évaluables étaient plus élevés dans le groupe fédratinib (96 % contre 82 % et 95 % contre 77 %, respectivement). Les résultats suggèrent que, par rapport au placebo, le fédratinib améliore le score d'utilité des patients (+0,045 contre -0,048, p = 0,01). Sur l'échelle visuelle analogue, le changement moyen par rapport aux valeurs de base est de +6,2 avec le fédratinib et de -0,9 avec le placebo (p = 0,068). Ces résultats doivent être interprétés avec prudence compte tenu de la nature exploratoire de ces analyses. Néanmoins, les experts estiment que les bénéfices observés avec le fédratinib sur la réduction de la splénomégalie et de la charge symptomatique se traduiront en gain de qualité de vie pour les patients traités.

En ce qui a trait à l'innocuité, les principaux événements indésirables de grade 3 ou 4 rapportés avec le fédratinib, par rapport au placebo, sont l'anémie (43 % contre 25 %) et la thrombocytopénie (17 % contre

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

9 %). Les événements non hématologiques de tous grades les plus fréquents sont la diarrhée (66 % contre 16 %), les nausées (64 % contre 15 %) et les vomissements (42 % contre 5 %). Ces derniers sont davantage survenus au cours des premières semaines de traitement, puis leur incidence a diminué. Au cours de l'essai, 14 % des patients ont cessé le fédratinib en raison d'un effet indésirable. La thrombocytopénie, l'insuffisance cardiaque, les vomissements et la diarrhée sont les événements les plus communs ayant mené à son arrêt. Une progression de la maladie vers une leucémie a été observée chez un patient du groupe fédratinib et chez deux patients du groupe placebo. Au cours des 24 premières semaines de traitement, quatre décès ont été répertoriés avec le fédratinib, dont un lié à la toxicité du médicament, et 10 avec le placebo, dont quatre liés à un effet indésirable. De l'avis des experts, la toxicité du fédratinib est globalement acceptable. Les effets indésirables observés peuvent être pris en charge, notamment par une interruption temporaire du traitement ou une réduction de dose, ce qui permet d'en réduire la gravité et la fréquence. De plus, l'utilisation d'antiémétique et antidiarrhéique permettrait de réduire l'incidence des principaux événements gastro-intestinaux. Le risque d'encéphalopathie de Wernicke ne préoccupe pas les experts outre mesure, puisqu'aucun cas n'a été rapporté avec le fédratinib à raison de 400 mg par jour et que le dosage de la thiamine chez les patients présentant des signes de dénutrition limite grandement les risques d'un tel événement.

Comparaisons indirectes

Chez les patients n'ayant jamais été traités par un inhibiteur des JAK, le ruxolitinib constitue le standard de soins actuel au Québec. En l'absence de données comparant directement le fédratinib au ruxolitinib, le fabricant a soumis une méta-analyse en réseau afin d'estimer l'efficacité et l'innocuité différentielle entre ces deux inhibiteurs des JAK (Rapport complet non publié, Tang 2020b[Affiche]). Les analyses sont réalisées à partir des études de phase III COMFORT-I (Verstovsek 2012), COMFORT-II (Harrison 2012), lesquelles comparent le ruxolitinib au placebo ou aux meilleurs traitements disponibles, et à partir de l'étude JAKARTA comparant le fédratinib au placebo. La proportion de patients atteignant une réponse splénique à la fin du sixième cycle de traitement et la proportion de patients présentant une réduction du score total des symptômes d'au moins 50 % à la fin du sixième cycle de traitement par rapport au score initial constituent les paramètres d'évaluation analysés. Une comparaison indirecte ajustée par appariement à partir de la méta-analyse en réseau est également réalisée afin d'explorer l'influence sur les résultats de certains débalancements entre les études dans les caractéristiques de base des patients. L'innocuité a été évaluée sur la base d'une comparaison naïve.

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

- Contrairement aux études COMFORT-I et JAKARTA, l'étude COMFORT-II est contrôlée par les meilleurs traitements disponibles. Ainsi, elle se connecte au réseau en assumant que les meilleurs traitements disponibles sont équivalents au placebo, ce qui est appuyé par une analyse *post hoc* comparant naïvement l'efficacité des deux comparateurs des études COMFORT-I et COMFORT-II (Mesa 2014), mais constitue tout même une source d'incertitude.
- Les études COMFORT-I et COMFORT-II incluent des patients avec un décompte plaquettaire d'au moins 100 x 10^9/l, alors que l'étude JAKARTA inclut des patients avec un décompte plaquettaire d'au moins 50 x 10^9/l. Pour pallier cette différence, la réponse splénique et le score total des symptômes ont été évalués dans le sous-groupe de patients avec un décompte plaquettaire d'au moins 100 x 10^9/l. Étant donné que les patients de l'étude JAKARTA étaient répartis aléatoirement sans facteur de stratification, l'utilisation d'un sous-groupe de patients ne préserve pas la répartition aléatoire, ce qui représente une limite.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 COMFORT-I et COMFORT-II n'ont pas évalué la réponse splénique confirmée. Les comparaisons sur la réponse splénique sont donc effectuées sur les mesures non confirmées.
- Les études JAKARTA et COMFORT-I utilisent une version différente du questionnaire MFSAF pour évaluer le score total des symptômes. La version utilisée dans l'étude COMFORT-I intègre l'évaluation d'un symptôme supplémentaire, ce qui limite la comparabilité de ce paramètre entre les études. L'étude COMFORT-II n'évalue pas le score total des symptômes, et est donc exclue des analyses pour ce paramètre.
- Selon les analyses du fabricant, le statut mutationnel du gène *JAK2* et les symptômes constitutionnels constituent les seuls facteurs modificateurs de l'effet. Toutefois, il est possible que certains facteurs modificateurs de l'effet n'aient pas été identifié. À noter que les analyses de la comparaison indirecte ajustée par appariement ont uniquement été ajustées selon le statut mutationnel du gène *JAK2,* puisque les symptômes constitutionnels ne sont pas rapportés dans les études COMFORT-I et COMFORT-II.

En considérant les intervalles de confiance, les résultats de la méta-analyse en réseau suggèrent une efficacité similaire entre les deux inhibiteurs des JAK pour réduire le volume splénique, alors que la comparaison indirecte ajustée par appariement selon le statut mutationnel du gène *JAK2* suggère que le fédratinib procure des bénéfices légèrement supérieurs au ruxolitinib sur ce paramètre. L'analyse du score total des symptômes révèle, quant à elle, une efficacité comparable entre les traitements. De l'avis de l'INESSS, les limites des comparaisons indirectes entre le ruxolitinib et le fédratinib permettent tout au plus de reconnaître une efficacité similaire entre les deux médicaments.

La comparaison naïve des effets indésirables entre les études semble indiquer que le fédratinib et le ruxolitinib présentent des profils d'innocuité hématologiques comparables. Le fédratinib serait associé à une incidence plus élevée de diarrhées, nausées et vomissements. Toutefois, comme mentionné précédemment, la survenue des événements gastro-intestinaux semble diminuer après les premiers cycles de traitement et l'utilisation d'antiémétique et d'antidiarrhéique permettrait de réduire leur incidence. Ainsi, le fardeau lié à l'innocuité du fédratinib est jugé comparable à celui du ruxolitinib.

<u>Patients ayant reçu un traitement antérieur par le ruxolitinib</u>

Étude JAKARTA-2

Il s'agit d'un essai de phase II multicentrique sans comparateur et à devis ouvert. Il a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du fédratinib chez des patients atteints de MF primitive, ou consécutive à une polycythémie vraie ou à une thrombocythémie essentielle, ayant déjà reçu un traitement antérieur par le ruxolitinib. Elle a été réalisée sur 97 adultes atteints d'une maladie de risque intermédiaire 1, intermédiaire 2 ou élevé, et ayant présenté une résistance ou une intolérance au ruxolitinib telle qu'évaluée par les investigateurs. Les autres critères de sélection sont semblables à ceux de l'étude JAKARTA. Les patients recevaient tous le fédratinib par voie orale à raison de 400 mg une fois par jour pour une durée prévue d'au moins 6 cycles de 28 jours. À certaines conditions, la dose de fédratinib pouvait être titrée par palier de 100 mg jusqu'à l'obtention d'une dose minimale de 200 mg par jour ou d'une dose maximale de 600 mg par jour. Le médicament était administré jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable.

Le paramètre d'évaluation principal est la proportion de patients atteignant une réponse splénique (sans confirmation), mesurée par imagerie, à la fin du sixième cycle de traitement. Le paramètre secondaire clé

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 la proportion de patients présentant une réduction du score total des symptômes d'au moins 50 % à la fin du sixième cycle de traitement par rapport au score initial, mesurée avec une version modifiée du MFSAF.

La suspension du développement clinique du fédratinib en 2013 a entraîné l'arrêt prématuré de l'étude JAKARTA-2. Compte tenu du fait qu'au moment de l'arrêt, environ la moitié des patients n'avaient pu recevoir six cycles de traitement, de multiples analyses sur plusieurs populations ont été réalisées afin d'estimer l'efficacité du fédratinib. Les analyses ont initialement été effectuées sur la population *per protocol* (n = 83), laquelle inclut les patients avec une mesure de départ du volume splénique et au moins une mesure ultérieure, en utilisant une approche fondée sur le report prospectif de la dernière observation pour l'imputation des données manquantes à la fin du sixième cycle. Les analyses ont été mises à jour *a posteriori*, notamment afin d'évaluer l'efficacité du fédratinib sur la population en intention de traiter (ITT) sans imputation pour les données manquantes et afin de considérer des critères plus stricts pour définir l'échec au ruxolitinib. Des analyses de sensibilité ont également été réalisées chez les patients ayant reçu au moins six cycles de traitement. De plus, les résultats non publiés d'analyses menées dans la population en ITT en excluant les patients avec une maladie de risque intermédiaire 1 ont été fournis par le fabricant. Les principaux résultats, obtenus après un suivi médian d'environ six mois, sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude JAKARTA-2 (Harrison 2017, Harrison 2020)

Paramètre d'évaluation à la semaine 24 (fin du sixième cycle), par rapport à la valeur de base	**Fédratinib 400 mg**[a]
Réduction du volume de la rate d'au moins 35 % (sans confirmation), mesurée par imagerie[b,c,] Population *per protocol* avec imputation pour les données manquantes[d] Population en intention de traiter sans imputation pour les données manquantes[e]	55 % (n = 46) 31 % (n = 30)
Réduction du score total des symptômes d'au moins 50 %[b,f,g]	27 % (n = 24)

a Dose pouvant être titrée par palier de 100 mg jusqu'à une dose minimale de 200 mg par jour ou une dose maximale de 600 mg par jour.
b Résultats exprimés en proportion de patients.
c Mesuré par résonnance magnétique ou tomodensitométrie et évalué à l'aveugle par un comité indépendant.
d Population incluant les patients avec une mesure du volume splénique de départ et au moins une mesure ultérieure (n = 83), en utilisant une approche fondée sur le report prospectif de la dernière observation pour l'imputation des données manquantes.
e Population incluant tous les patients admis dans l'étude (n = 97).
f Mesuré à partir du questionnaire modifié *Myelofibrosis Symptom Assessment Form* (MFSAF), lequel évalue, sur une échelle de 0 à 10, la sévérité de six symptômes clés associés à la myélofibrose (diaphorèse nocturne, démangeaison, malaise abdominal, satiété précoce, douleur sous les côtes gauches et douleur osseuse ou musculaire). La valeur moyenne hebdomadaire du score journalier est utilisée.
g Évaluation sur la population d'analyse, basée sur le questionnaire MFSAF (n = 90); elle inclut les patients de la population en intention de traiter présentant une mesure initiale du score des symptômes totaux ainsi qu'au moins une mesure subséquente.

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

- Cette étude est jugée de faible qualité méthodologique.
- Le devis ouvert limite l'interprétation des mesures d'évaluation subjectives telles que la charge symptomatique et la qualité de vie.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 paramètre d'évaluation principal est jugé pertinent, mais l'ampleur des données manquantes en influence l'évaluation.
- La validité de la version modifiée du questionnaire MFSAF évaluant six symptômes est incertaine. Notons toutefois que la version originale évaluant 10 symptômes est une mesure d'évaluation reconnue et validée.
- L'absence de comparateur limite l'appréciation de l'ampleur de l'effet. Notons toutefois qu'il n'existe actuellement aucun standard de soins reconnu après un traitement par le ruxolitinib.
- La taille d'échantillon dans certains sous-groupes d'intérêt est faible.
- La période de suivi limitée ne permet pas l'évaluation des mesures d'efficacité à long terme.
- L'ampleur des données manquantes au moment de l'évaluation a modifié considérablement le plan statistique préétabli. Les analyses d'intérêt ont été réalisées *a posteriori*.

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

- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci sont d'un âge médian de 67 ans. La plupart des patients sont atteints d'une MF primitive (55 %), présentent une mutation du gène *JAK2* (63 %) et ont une numération plaquettaire d'au moins 100 x 10^9/l (66 %). Au total, 49 % et 35 % des patients ont respectivement une maladie de risque intermédiaire 2 et de risque élevé. Les patients présentaient initialement une longueur splénique médiane palpable de 18 cm et un volume splénique médian de 2 894 ml. Dans la population en ITT, 66 % (n = 64) et 33 % (n = 32) des patients étaient, selon le jugement des investigateurs, respectivement intolérants et résistants au ruxolitinib. La durée médiane de l'exposition antérieure au ruxolitinib était de 10,7 mois.
- Environ le tiers des patients de l'étude ont subi une titration de la dose de fédratinib supérieure à celle recommandée dans la monographie de produit de 400 mg par jour, ce qui pourrait avoir influencé les résultats d'efficacité et d'innocuité.
- Au total, 17 % (n = 16) des sujets présentaient une MF de risque intermédiaire 1, lesquels ne sont pas inclus dans l'indication approuvée de Santé Canada. Toutefois, les analyses *post hoc* non publiées excluant ces patients limitent la portée de ce biais.
- De l'avis des experts, les caractéristiques de base de la population sélectionnée sont globalement représentatives de celles de la population qui serait traitée au Québec après un traitement par le ruxolitinib.

Les résultats de l'étude JAKARTA-2 montrent que le fédratinib améliore la splénomégalie des patients atteints de MF de risque intermédiaire 1, intermédiaire 2 ou élevé après un traitement par le ruxolitinib. L'analyse réalisée sur la population en ITT sans imputation pour les données manquantes permet une appréciation plus conservatrice des données, par rapport à l'analyse sur la population *per protocol* avec imputation pour les données manquantes. Les résultats des analyses *post hoc* supplémentaires menées sur la population en ITT chez les patients présentant des critères d'échec au ruxolitinib plus stricts, chez ceux ayant suivi six cycles de traitement ou ayant cessé le traitement pour des raisons autres que la suspension du programme clinique, ainsi que chez ceux présentant exclusivement une maladie de risque intermédiaire 2 ou élevé, sont cohérents avec ceux de l'analyse principale dans la population en ITT. Les analyses de sous-groupes suggèrent que les taux de réponse splénique sont semblables entre les patients résistants et intolérants au ruxolitinib dans chacune des cohortes évaluées. Ces résultats doivent toutefois être interprétés avec prudence compte tenu des nombreuses limites méthodologiques, dont la faible taille d'échantillon dans certains sous-groupes.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 montrent également que le fédratinib réduit la charge symptomatique de la maladie. En effet, la plupart des patients ont présenté une réduction de leurs symptômes. L'analyse du sous-groupe de patients excluant ceux avec une maladie de risque intermédiaire 1 présente des résultats similaires à ceux de l'analyse principale dans la population en ITT.

La qualité de vie issue de l'étude JAKARTA-2 (Harrison 2019 [Affiche]) a été évaluée à l'aide de l'outil *Quality-of-life questionnaire* (QLQ-C30) de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (OERTC), outil validé et fréquemment employé en oncologie. Au moment de l'analyse, après six mois de traitement, le taux de complétion du questionnaire par les patients évaluables était de 94 % (50/53). Les résultats suggèrent que le fédratinib améliore la qualité de vie des patients par rapport aux valeurs de base. Ces résultats doivent toutefois être interprétés avec prudence compte tenu du devis ouvert de l'étude, du faible échantillonnage, de l'absence de comparateur et de la nature exploratoire des analyses.

Le profil d'innocuité du fédratinib dans l'étude JAKARTA-2 est cohérent avec celui observé chez les patients n'ayant jamais reçu un inhibiteur des JAK. Les principaux événements indésirables rapportés demeurent les nausées, les vomissements, la diarrhée, l'anémie et la thrombocytopénie.

Comparaisons indirectes
Après un traitement par le ruxolitinib, il n'existe aucun traitement standard reconnu. Les traitements de secours utilisés en pratique clinique incluent les traitements conventionnels et le retraitement par le ruxolitinib, seul ou en association avec un traitement conventionnel. Ainsi, afin de comparer l'efficacité du fédratinib à celle des meilleurs traitements disponibles chez les patients ayant déjà été traités par le ruxolitinib, le fabricant a soumis deux comparaisons indirectes.

La première analyse est une comparaison indirecte naïve non publiée menée chez les patients présentant un décompte plaquettaire d'au plus 100 x 10^9/l. Elle a été réalisée à partir de l'étude JAKARTA-2 et de l'étude de phase III PERSIST-2, dans laquelle le pacritinib est comparé aux meilleurs traitements disponibles (Mascarenhas 2018). La seconde analyse (Tang 2020a[Affiche]) est une comparaison indirecte non ancrée ajustée par appariement réalisée à partir de l'étude JAKARTA-2 et de l'étude de phase III SIMPLIFY-2, dans laquelle le momelotinib est comparé aux meilleurs traitements disponibles (Harrison 2018). La proportion de patients atteignant une réponse splénique à la fin du sixième cycle de traitement et la proportion de patients présentant une réduction du score total des symptômes d'au moins 50 % à la fin du sixième cycle de traitement par rapport au score initial constituent les paramètres d'évaluation analysés dans les deux analyses.

Plusieurs limites méthodologiques ont été relevées lors de l'analyse de la comparaison indirecte naïve :

- Les critères d'inclusion selon l'utilisation antérieure du ruxolitinib diffèrent entre les études, ce qui affecte la comparabilité des populations. En effet, l'étude JAKARTA-2 inclut des patients résistants ou intolérants au ruxolitinib, alors que l'étude PERSIST-2 inclut des patients pouvant ou non avoir reçu du ruxolitinib (sans critère spécifique).
- L'étude PERSIST-2 inclut uniquement des patients avec un décompte plaquettaire d'au plus 100 x 10^9/l, alors qu'une sous-population restreinte de l'étude JAKARTA-2 présente un tel décompte plaquettaire (39 % de la cohorte ayant reçu six cycles de la population en ITT, n = 26). Par ailleurs,

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

46 % du groupe ayant reçu les meilleurs traitements disponibles de l'étude PERSIST-2 avait reçu un traitement par le ruxolitinib (n = 33). Ainsi, la comparaison indirecte naïve repose sur un très faible échantillonnage.

- Les caractéristiques de bases des patients du sous-groupe de patients avec un décompte plaquettaire d'au plus 100 x 10^9/l de l'étude JAKARTA-2 ne sont pas présentées, ce qui ne permet pas l'évaluation de l'hétérogénéité dans les sous-populations évaluées.
- L'étude PERSIST-2 utilise un questionnaire différent de celui de l'étude JAKARTA-2 pour évaluer le score total des symptômes; ce questionnaire évalue un symptôme supplémentaire (la fatigue) et ne considère pas la douleur musculaire.
- La comparaison indirecte naïve est un devis de très faible qualité méthodologique engendrant des résultats hautement incertains.

Plusieurs limites méthodologiques ont été relevées lors de l'analyse de la comparaison indirecte ajustée par appariement :

- Les critères d'inclusion selon l'utilisation antérieure du ruxolitinib diffèrent entre les études, ce qui affecte la comparabilité des populations. L'étude JAKARTA-2 inclut des patients résistants ou intolérants au ruxolitinib, alors que l'étude SIMPLIFY-2 inclut uniquement des patients qui y sont intolérants.
- Selon un hématologue consulté par le fabricant, l'ampleur des différences observées entre les patients des études quant au niveau de risque de la maladie, au statut de performance selon l'ECOG et à la dépendance aux transfusions pourrait avoir une influence sur la réponse splénique.
- L'appariement effectué selon le statut de performance et la dépendance aux transfusions réduit considérablement le nombre de patients du groupe fédratinib ([redacted] % ont pu être appariés, n = 27).
- L'étude SIMPLIFY-2 utilise un questionnaire différent de celui de l'étude JAKARTA-2 pour évaluer le score total des symptômes; ce questionnaire évalue un symptôme supplémentaire (la fatigue) et ne considère pas la douleur musculaire.
- La comparaison indirecte ajustée par appariement est non ancrée, c'est-à-dire qu'il y a absence de comparateur commun. La validité des estimations d'une telle comparaison repose sur l'hypothèse selon laquelle tous les facteurs pronostiques et les modificateurs d'effet sont pris en compte, ce qui est incertain dans cette analyse.

En raison des limites jugées significatives, les résultats des comparaisons indirectes ne peuvent être retenus.

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

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

<u>Patients n'ayant jamais été traités par un inhibiteur des JAK</u>
De l'avis des experts consultés, le fédratinib et le ruxolitinib présentent une efficacité et un fardeau lié à l'innocuité comparables chez les patients n'ayant jamais été traités par un inhibiteur des JAK. Ainsi, le fédratinib représente une option de traitement supplémentaire. Toutefois, compte tenu de la grande

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

expérience avec le ruxolitinib et de l'absence de données à long terme avec le fédratinib, il est attendu que le ruxolitinib sera privilégié dans la plupart des cas, à moins d'une contre-indication.

Les experts mentionnent qu'il pourrait y avoir une niche pour le fédratinib chez les patients présentant un faible décompte plaquettaire, puisque les restrictions de dose recommandées pour le ruxolitinib chez ces patients pourraient entraîner une efficacité sous-optimale chez certains d'entre eux. En effet, le dosage de départ du fédratinib, fixé à 400 mg par jour sans égard au décompte plaquettaire, pourrait représenter un avantage chez certains patients. Toutefois, les experts précisent qu'une efficacité notable du ruxolitinib est actuellement observée en pratique clinique, malgré les restrictions de doses, et que la supériorité du fédratinib demeure à démontrer.

Patients ayant reçu un traitement antérieur par le ruxolitinib

Malgré les limites méthodologiques de l'étude JAKARTA-2, les experts consultés estiment que l'ampleur des résultats obtenus sur la réduction de la splénomégalie et de la charge symptomatique est suffisamment importante pour reconnaître une efficacité au fédratinib chez patients réfractaires, récidivants ou intolérants au ruxolitinib. Les experts soulignent que le fédratinib est la seule option disposant d'une indication de Santé Canada suivant l'arrêt du ruxolitinib et que, contrairement aux traitements de secours actuellement disponibles, son usage est appuyé par des données d'essais cliniques. Ils indiquent que les résultats des études de phase III FREEDOM-1 et FREEDOM-2 préciseront éventuellement les bénéfices du fédratinib par rapport aux meilleurs traitements disponibles.

Les experts distinguent les patients réfractaires ou récidivants au ruxolitinib de ceux ayant développé une intolérance au ruxolitinib puisque leur prise en charge diffère quelque peu. Compte tenu du fait que la thrombocytopénie et l'anémie peuvent autant être des signes de progression de maladie que des effets indésirables liés au ruxolitinib, les experts mentionnent que ces événements relèvent d'une intolérance lorsque les symptômes de la maladie s'améliorent et qu'ils sont associés à un manque d'efficacité lorsque les symptômes s'aggravent.

Chez les patients réfractaires ou récidivants au ruxolitinib, le fédratinib remplacerait les traitements conventionnels, dont l'efficacité est jugée très modeste, ainsi que le retraitement par le ruxolitinib, seul ou en association avec un traitement conventionnel, dont l'efficacité est peu documentée. Puisque le profil pharmacodynamique du fédratinib et sa spécificité pour les récepteurs JAK diffèrent légèrement de ceux du ruxolitinib, il est jugé qu'il pourrait produire une réponse différente.

Chez les patients intolérants au ruxolitinib, bien que la réintroduction du ruxolitinib à faible dose serait initialement préconisée, l'utilisation du fédratinib dans ce contexte serait également souhaitable.

Séquence de traitement

La séquence de traitement à privilégier avec le ruxolitinib et le fédratinib est inconnue. L'utilisation du fédratinib après un traitement par le ruxolitinib repose sur les données de l'étude JAKARTA-2 et aucune donnée ne renseigne sur l'efficacité du ruxolitinib après un traitement par le fédratinib. Néanmoins, de l'avis des experts consultés, il est plausible que les deux séquences puissent générer une efficacité notable chez les 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).

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

Patients n'ayant jamais été traités par un inhibiteur des JAK

- Le ruxolitinib constitue le standard de soins actuel.
- Le fédratinib permet d'améliorer significativement la splénomégalie ainsi que la symptomatologie des patients atteints de MF, par rapport au placebo.
- Malgré les limites des analyses sur la qualité de vie, les bénéfices du fédratinib sur la symptomatologie pourraient améliorer les capacités fonctionnelles des patients et leur qualité de vie, par rapport au placebo.
- La courte période de suivi ne permet pas l'appréciation des mesures d'efficacité à long terme.
- Le fédratinib entraîne des effets indésirables, principalement d'ordre hématologique et gastro-intestinal, mais ceux-ci peuvent être pris en charge pour en réduire la gravité.
- Les comparaisons indirectes entre le ruxolitinib et le fédratinib permettent de reconnaître une efficacité similaire entre les traitements. Le fardeau lié à l'innocuité est jugé comparable entre les deux inhibiteurs des JAK.
- Il est attendu que la place du fédratinib dans la thérapie soit limitée compte tenu de l'expérience importante des cliniciens avec le ruxolitinib. Il pourrait y avoir une niche pour le fédratinib chez les patients présentant un faible décompte plaquettaire en raison des restrictions de dose avec le ruxolitinib chez ces patients.

Patients ayant reçu un traitement antérieur par le ruxolitinib

- Après un traitement par le ruxolitinib, il n'existe aucun standard de soins reconnu.
- L'étude JAKARTA-2 est une étude non comparative de faible qualité méthodologique comportant plusieurs limites affectant sa validité interne et externe, notamment l'ampleur importante des données manquantes pour la mesure du paramètre principal et le faible échantillonnage dans certains sous-groupes d'intérêt.
- Les experts consultés estiment que l'ampleur des résultats sur la réduction de la splénomégalie et de la charge symptomatique est suffisamment importante pour reconnaître une efficacité au fédratinib après l'échec du ruxolitinib ou une intolérance à celui-ci.
- La courte période de suivi ne permet pas l'appréciation des mesures d'efficacité à long terme.
- Le fédratinib entraîne des effets indésirables, principalement d'ordre hématologique et gastro-intestinal, mais ceux-ci peuvent être pris en charge pour en réduire la gravité.
- Les limites des comparaisons indirectes entre le fédratinib et les meilleurs traitements disponibles sont jugées trop importantes pour en retenir les résultats.
- Aucune donnée comparative fiable, directe ou indirecte, n'est actuellement disponible. Toutefois, deux études de phase III comparant le fédratinib aux meilleurs traitements disponibles sont en cours.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Patients n'ayant jamais été traités par un inhibiteur des JAK
Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique du fédratinib est reconnue pour

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

le traitement de la splénomégalie associée à la myélofibrose chez les patients n'ayant jamais été traités par un inhibiteur des JAK.

Motifs de la position unanime

- Le fédratinib entraîne une réduction importante et cliniquement significative de la splénomégalie associée à la myélofibrose, par rapport au placebo.
- Puisque le fédratinib permet d'améliorer la symptomatologie des patients, les membres sont d'avis que les capacités fonctionnelles des patients et leur qualité de vie pourraient être aussi améliorées.
- La toxicité du fédratinib est jugée acceptable et peut être prise en charge.
- L'efficacité et le fardeau lié à l'innocuité du fédratinib sont jugés comparables à ceux du ruxolitinib.
- Le fédratinib représenterait une option de traitement supplémentaire.

Patients ayant reçu un traitement antérieur par le ruxolitinib

Les membres du CSEMI sont majoritairement d'avis que la valeur thérapeutique du fédratinib est reconnue pour le traitement de la splénomégalie associée à la myélofibrose, chez les patients intolérants à un traitement de première intention par le ruxolitinib.

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

Motifs de la position majoritaire

- Le besoin de santé chez les patients ayant reçu un traitement antérieur par le ruxolitinib est jugé important, notamment en raison de l'absence d'un standard de soins reconnu.
- Considérant la reconnaissance de la valeur thérapeutique du fédratinib chez les patients n'ayant jamais été traités par un inhibiteur des JAK, soit un contexte de première intention de traitement, les membres sont d'avis de permettre l'accès également au fédratinib chez les patients intolérants à un traitement de première intention par un inhibiteur des JAK, en cohérence avec les recommandations antérieures de l'Institut dans des situations similaires. En effet, après une intolérance à un traitement de première intention par le ruxolitinib, en l'absence d'échec thérapeutique, l'usage du fédratinib est considéré comme la poursuite du traitement de première intention.
- Les membres expriment une incapacité à statuer sur la valeur thérapeutique du fédratinib chez les patients réfractaires ou récidivants à un traitement de première intention par un inhibiteur JAK, en raison de l'insuffisance de preuve. En effet, l'ampleur des limites méthodologiques de l'étude JAKARTA-2 ne permet pas une appréciation adéquate de l'efficacité du fédratinib dans cette population. Les membres indiquent que les résultats des études comparatives de phase III FREEDOM-1 et FREEDOM-2 devraient éventuellement apporter davantage de précision quant aux bénéfices potentiels du fédratinib dans ce contexte.

Motifs de la position minoritaire

- Considérant que l'efficacité des traitements de secours chez les patients réfractaires ou récidivants au ruxolitinib est peu documentée, certains membres sont d'avis que les résultats

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

de l'étude JAKARTA-2 appuient l'efficacité du fédratinib, ce qui justifie son utilisation dans cette population. Ces membres sont sensibles à l'importance d'offrir une nouvelle option aux patients après l'échec d'un traitement de première intention par un inhibiteur des JAK.

- Certains membres estiment que l'autorisation du fédratinib chez les patients intolérants à un traitement de première intention par le ruxolitinib pourrait mener à une utilisation non optimale du fédratinib, notamment en raison de la subjectivité de l'intolérance au ruxolitinib requérant une modification de traitement et de la difficulté à différencier une intolérance d'un échec dans le cas d'une thrombocytopénie ou d'une anémie.

JUSTESSE DU PRIX

Le prix de vente garanti du fédratinib et de son principal comparateur pour le traitement de la splénomégalie associée à la MF se trouve dans le tableau suivant.

Coûts d'acquisition du fédratinib et de son comparateur pour le traitement de première intention des patients atteints de splénomégalie associée à la myélofibrose de risque intermédiaire 2 ou élevé

Technologie	Posologie considérée[a]	Prix unitaire[b]	Coût d'acquisition pour 30 jours[c]
Fédratinib Inrebic[MC]	400 mg 1 fois par jour	[redacted] $/Caps. (100 mg)	[redacted] $
COMPARATEURS			
Patients n'ayant jamais été traités par un inhibiteur des JAK			
Ruxolitinib Jakavi[MC]	5 à 20 mg 2 fois par jour	82,19 $/Caps. (5, 10, 15 ou 20 mg)	4 932 $
Patients intolérants au ruxolitinib			
Ruxolitinib Jakavi[MC]	Posologie permettant une dose quotidienne réduite	82,19 $/Caps. (5, 10, 15 ou 20 mg)	4 932 $
Traitements conventionnels[d]	Variables		1 $ à 31 $

Caps. : Capsule; JAK : Jakus kinases.

a Selon la posologie recommandée dans les monographies de produit.

b Ces prix proviennent du prix de vente garanti soumis par le fabricant et de celui de la *Liste des médicaments* (août 2021).

c Ce calcul présume une utilisation parfaite des médicaments. Il exclut toutefois le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

d Le tableau se limite à la considération de l'hydroxyurée et de la prednisone, principaux traitements conventionnels utilisés selon les experts consultés.

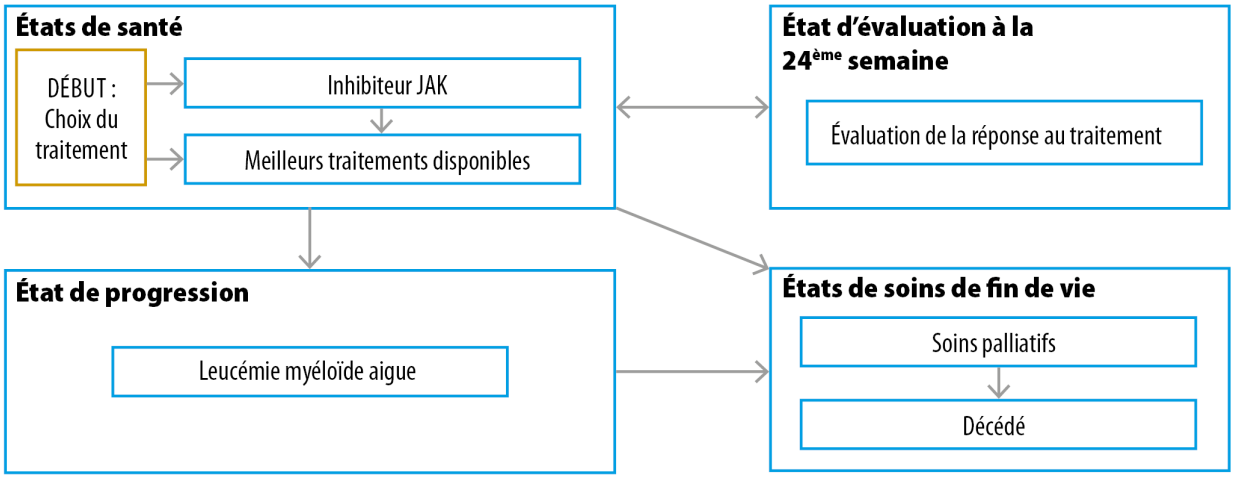
RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Patients n'ayant jamais été traités par un inhibiteur des JAK

L'analyse soumise par le fabricant a, entre autres, pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) du fédratinib comparativement au ruxolitinib ainsi qu'aux traitements conventionnels pour le traitement de la splénomégalie associée à la MF chez les patients n'ayant jamais reçu d'inhibiteur des JAK. Cette analyse pharmacoéconomique repose sur le modèle de simulation par événement discret présenté dans la figure 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).

Figure 1. Structure du modèle pharmacoéconomique



Elle porte sur un horizon temporel de 35 ans, représentant un horizon à vie pour la quasi-totalité des patients, et repose sur l'hypothèse d'un gain de survie et de qualité de vie, ce dernier découlant d'un taux supérieur de réponse splénique. Par ailleurs, elle est réalisée selon la perspective sociétale dans laquelle sont considérés les coûts d'acquisition et d'administration des médicaments, les coûts associés au suivi médical ainsi que ceux associés aux soins de fin de vie; à ceux-ci s'ajoutent les coûts indirects en perte de productivité.

L'INESSS n'adhère cependant pas aux conclusions du fabricant qui l'amènent à reconnaître un avantage au fédratinib comparativement au ruxolitinib. De fait, il estime plutôt que les deux médicaments sont dotés d'une efficacité et d'une innocuité comparables et c'est pourquoi il a plutôt retenu un devis d'une analyse de minimisation des coûts. De plus, la comparaison avec les traitements conventionnels n'est pas jugée pertinente puisque le ruxolitinib constitue le standard de soins actuel à cette intention de traitement. L'INESSS s'est toutefois servi du modèle pharmacoéconomique soumis aux fins de son analyse. Plusieurs paramètres ont été considérés comme identiques entre les deux traitements, en particulier les taux d'abandon précédant l'évaluation de la réponse, les taux et la durée de la réponse splénique, la durée moyenne de traitement ainsi que l'espérance de vie des patients. Par ailleurs, contrairement à ce qui a été supposé par le fabricant, les cliniciens consultés ont exprimé que le fédratinib, tout comme le ruxolitinib, ne serait pas systématiquement cessé chez les patients n'atteignant pas une réponse splénique. Par conséquent, la règle d'arrêt qui était appliquée a été retirée. Les différences de coût deviennent alors quasi exclusivement attribuables au coût total d'acquisition des traitements, lequel dépend notamment de la proportion de patients maintenant le traitement jusqu'à l'évaluation de la réponse ainsi que de la durée moyenne de traitement suivant cette évaluation. L'INESSS a réalisé des analyses dont les résultats dépendent des hypothèses portant sur ces dernières variables. Ainsi, dans son scénario de base, l'INESSS estime, entre autres, la durée moyenne de traitement chez les répondants (3,5 ans) à l'aide de la distribution paramétrique s'arrimant le mieux avec les données de Kaplan-Meier de l'étude COMFORT-II. Une durée moyenne de traitement plus courte est considérée chez les non-répondants. Des analyses de sensibilité ont été réalisées en retenant notamment d'autres distributions paramétriques pour calculer la durée moyenne de traitement chez les répondants.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 de minimisation des coûts comparant le fédratinib au ruxolitinib pour le traitement des patients atteints de splénomégalie associée à la myélofibrose de risque intermédiaire 2 ou élevé, n'ayant jamais reçu un inhibiteur des JAK (INESSS)

Médicament	Fédratinib	Ruxolitinib
SCÉNARIO DE BASE (APPROCHE DÉTERMINISTE)[a]		
Coût total	444 028 $	326 205 $
Coûts d'acquisition du médicament	336 683 $	218 259 $
Coûts de prise en charge de la maladie	66 943 $	67 058 $
Coûts indirects (pertes de productivité)	40 402 $	40 888 $
ANALYSE DE SENSIBILITÉ : SCÉNARIO INFÉRIEUR[b]		
Coût total	437 496 $	324 891 $
ANALYSE DE SENSIBILITÉ : SCÉNARIO SUPÉRIEUR[c]		
Coût total	451 572 $	329 355 $

a Cette analyse tient notamment compte d'une durée moyenne de traitement de 3,5 ans (d'après une distribution exponentielle) et d'un taux d'arrêt de traitement avant l'évaluation de 7,5 %. Une augmentation du coût de traitement par le ruxolitinib, correspondant à 5 % du montant annuel, est présumée, puisque les ajustements de dose du ruxolitinib peuvent résulter en comprimés qui seront inutilisés.

b Cette analyse tient compte d'une durée moyenne de traitement de 3,4 ans (d'après une distribution Weibull), d'une intensité relative de la dose de 99 % et d'un taux d'arrêt de traitement avant l'évaluation de 14,5 %. Une augmentation du coût de traitement par le ruxolitinib, correspondant à 5 % du montant annuel, est présumée, en raison des comprimés inutilisés après des ajustements de dose.

c Cette analyse tient compte d'une durée moyenne de traitement de 4,1 ans (d'après une distribution log-logistique), d'une intensité relative de la dose de 100 %, d'un taux d'arrêt de traitement avant l'évaluation de 7,5 %. Aucun coût additionnel résultant de comprimés inutilisés n'a été considéré.

Il en ressort que, sur un horizon temporel à vie et selon une perspective sociétale, le traitement par le fédratinib s'accompagnerait de bénéfices de santé similaires à ceux attendus du ruxolitinib, mais constituerait une option plus coûteuse d'environ 118 000 $ par patient. En considérant un taux d'abandon du traitement plus élevé en amont de l'évaluation de la réponse, cette différence avoisine plutôt 112 000 $. En retenant une durée moyenne de traitement plus longue ainsi qu'en abolissant l'hypothèse de pertes en médicament avec le ruxolitinib, la différence de coûts avoisine plutôt 122 000 $. En cas d'intolérance ou de récidive, une interruption du traitement, suivie d'une réintroduction, peut être envisagée, ce qui n'est pas considéré dans les analyses. De ce fait, les durées moyennes de traitement modélisées ci-dessus sont vraisemblablement sous-estimées.

Selon le scénario de base, pour obtenir un coût de traitement similaire à celui du ruxolitinib, un PVG du fédratinib inférieur d'environ 48 % doit être présumé. Notons toutefois qu'une entente d'inscription confidentielle a été conclue pour permettre le remboursement de ce produit dans les provinces canadiennes pour le traitement de la MF et de la polycythémie vraie. Ainsi, dans l'éventualité où le prix réellement payé du ruxolitinib était inférieur à celui décrit par son PVG, une plus grande réduction du prix du fédratinib serait nécessaire.

Patients intolérants au ruxolitinib

Comme relevé précédemment, les patients intolérants au ruxolitinib peuvent actuellement le poursuivre à dose inférieure ou le cesser définitivement pour recevoir des traitements conventionnels (hydroxyurée, etc.). Le traitement d'un patient par le fédratinib serait plus coûteux que ces deux dernières stratégies de

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

traitement. En ce qui concerne son efficacité comparative, les constats diffèrent. Comparativement au ruxolitinib à faible dose, il n'est pas établi que le fédratinib constitue un traitement plus efficace. Comparativement aux traitements conventionnels, il serait raisonnable de considérer que le fédratinib offrirait une efficacité supérieure, puisque le ruxolitinib a été jugé plus efficace chez les patients traités en première intention et que ces deux inhibiteurs des JAK ont une efficacité et une innocuité comparables. Notons que le ruxolitinib avait été considéré comme une option inefficiente comparativement aux traitements conventionnels (INESSS 2013).

Suivant ces constats et en l'absence de démonstration d'une efficacité incrémentale, il n'est pas possible d'évaluer l'efficience du fédratinib comparativement au ruxolitinib à faible dose. Comparativement aux traitements conventionnels, bien que l'INESSS ne puisse fournir une estimation du RCUI, celui-ci serait au moins aussi élevé que celui précédemment estimé lors de l'évaluation du ruxolitinib (INESSS 2013), ce qui en ferait également une stratégie inefficiente dans ce cas de figure.

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

Contrairement au ruxolitinib, le fédratinib fait l'objet de mises en garde et de précautions importantes concernant le risque d'encéphalopathie de Wernicke. Pour atténuer le risque de survenue d'un tel événement, les concentrations sériques de thiamine sont évaluées avant l'instauration du fédratinib et périodiquement pendant le traitement, lorsqu'indiqué sur le plan clinique. Ces tests peuvent être réalisés au Québec dans un délai d'environ trois semaines. Les experts consultés mentionnent que ces tests seraient réalisés principalement chez les patients qui présenteraient des signes de dénutrition importants, ce qui représente une très faible proportion de patients. Ainsi, bien que la gestion de ces tests ajoute au fardeau de la prise en charge de la maladie, l'impact global est jugé marginal.

Une analyse *post hoc* des données des patients de l'étude JAKARTA suggère que, par rapport au placebo, le traitement par le fédratinib est associé à une réduction des taux annualisés ajustés selon l'exposition pour les hospitalisations (rapport des taux d'incidence : 0,49 IC95 % [0,25 à 0,96]) et les visites aux urgences (rapport des taux d'incidence : 0,31 IC95 % [0,11 à 0,87]) (Mesa 2020 [Affiche]). Toutefois, aucune donnée comparative entre le fédratinib et le ruxolitinib sur l'utilisation des ressources du système de santé n'est disponible.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse soumise par le fabricant vise à évaluer l'incidence budgétaire de l'inscription du fédratinib pour le traitement de la splénomégalie associée à la MF chez les patients expérimentés ou non à un inhibiteur des JAK. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques, ainsi que sur des 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	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre de cas prévalents en traitement de 1re intention (An 0)	[redacted]	s. o.
Nombre de patients traités par le ruxolitinib (Sur 3 ans) Le recevant déjà avant l'an 1 L'ayant commencé à l'an 1 ou après	s. o.	209, 171 et 140 50, 86 et 115 [a]
Proportion de patients poursuivant le ruxolitinib et qui y sont intolérants	s. o.	10 %
Nombre de patients traités par une thérapie conventionnelle La recevant déjà avant l'an 1 L'ayant commencé à l'an 1 ou après	s. o.	20, 9 et 4 20, 29 et 33
Proportion de patients jugés intolérants au ruxolitinib parmi ceux qui l'ont cessé	s. o.	40 %
Patients prévalents traités en 2e intention (An 0)	109	s. o.
Taux de couverture par le RPAM	[redacted] %	100 %[b]
Nombre de patients (sur 3 ans) Non expérimentés à un inhibiteur des JAK Intolérants au ruxolitinib En traitement de 1re intention En traitement de 2e intention	 s. o. s. o. [redacted], [redacted] et [redacted] [redacted], [redacted] et [redacted]	 50, 86 et 115 37, 32 et 29 s. o. s. o.
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché du fédratinib (sur 3 ans) Non expérimentés à un inhibiteur des JAK Intolérants au ruxolitinib En première intention En deuxième intention	 s. o. s. o. [redacted], [redacted] et [redacted] % [redacted], [redacted] et [redacted] %	 5, 10 et 15 % 70, 80 et 95 % s. o. s. o.
Provenance de ces parts de marché	<u>Première intention</u>	<u>Non expérimentés</u>
Ruxolitinib	[redacted] %	100 %
Traitements conventionnels[c]	[redacted] %	0 %
	<u>Deuxième intention</u>	<u>Intolérants</u>
Ruxolitinib	[redacted] %	57, 53 et 49 %
Traitements conventionnels[c]	[redacted] %	43, 47 et 51 %
COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT		
Intégration des cas incidents et des changements de traitement	Au premier jour de l'année	Au premier jour de l'année
Durée moyenne de traitement, en semaines (sur 3 ans)[d] Non expérimentés à un inhibiteur des JAK En première intention En deuxième intention	 s. o. [redacted]	 127[e] s. o. s. o.
Coût annuel de traitement[f] Fédratinib Ruxolitinib Traitements conventionnels (1re intention) Traitements conventionnels (2e intention)	 [redacted] $ [redacted] $ [redacted] $ [redacted] $	 122 764 $ 59 321 $[g] s. o. 417 $

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

JAK : Jakus kinase; RAMQ : Régie de l'assurance maladie du Québec; RPAM : Régime public d'assurance médicaments; s. o. : Sans objet.

a Notamment basé sur l'incidence de 50 nouveaux patients traités par année et sur le fait que 20 % des patients cesseront le traitement chaque année, par décès ou par abandon.

b Le nombre de patients nouvellement admissibles au fédratinib annuellement (50, 50 et 50) est estimé à partir d'une projection des données de facturation des services pharmaceutiques et concerne d'office les patients couverts par le régime public d'assurance médicaments.

c Les traitements conventionnels sont présumés être principalement composés de l'hydroxyurée, de la prednisone et de la surveillance active. Leur coût moyen est estimé selon la proportion d'utilisateurs attribuée à chaque alternative.

d La durée de traitement est présumée similaire entre toutes les alternatives.

e Notons que la valeur moyenne décrite découle de l'attrition thérapeutique annuelle, laquelle est estimée à 20 % en s'appuyant sur des suivis de cohortes de patients traités au ruxolitinib, à partir des données de facturation de la RAMQ.

f L'analyse du fabricant ajoute au coût du fédratinib celui des tests de thiamine, estimé à [redacted] $ par année. L'INESSS a maintenu cette hypothèse. Il ajoute également le coût des services professionnels des pharmaciens ainsi que la marge bénéficiaire des grossistes pour tous les traitements.

g L'INESSS tient compte de pertes dans le cas du ruxolitinib, en raison des ajustements de dose entraînant l'inutilisation de comprimés dans certains cas. Ces pertes sont présumées se traduire par une augmentation de 5 % de son coût annuel moyen, en cohérence avec l'analyse pharmacoéconomique.

Selon le fabricant, le traitement par le fédratinib de [redacted] patients, expérimentés ou non à un inhibiteur des JAK, aurait une incidence budgétaire sur trois ans de [redacted] $ pour la RAMQ.

Selon l'INESSS, bien que la structure du modèle d'impact budgétaire du fabricant soit adéquate pour réaliser une analyse portant sur l'inscription du fédratinib pour le traitement des patients expérimentés ou non à un inhibiteur des JAK, celle-ci ne permet pas de cibler spécifiquement les patients visés par l'indication reconnue de paiement. D'une part, le modèle ne permet pas d'identifier les patients qui commenceraient leur premier traitement par un inhibiteur des JAK chaque année. D'autre part, il ne permet pas non plus de cibler les patients intolérants au ruxolitinib. En effet, les patients traités par le ruxolitinib en première intention, tels qu'identifiés par le fabricant, incluent des patients qui pourraient y être réfractaires ou mal le tolérer, mais qui ne l'auraient jamais cessé faute d'alternatives disponibles. L'INESSS a donc réalisé sa propre analyse, laquelle se base plutôt sur des données clinico-administratives. Par ailleurs, il ne peut adhérer à l'ensemble des hypothèses formulées par le fabricant. Les différences entre les deux approches ayant le plus d'effet sur les résultats sont présentées plus bas :

- Population admissible : L'analyse du fabricant et celle de l'INESSS se distinguent de façon notable. Alors que le fabricant calcule son impact budgétaire chez tous les patients, expérimentés ou non à un inhibiteur des JAK, l'INESSS cible seulement les patients qui n'en ont jamais reçu ou qui ne le tolèrent pas. Conséquemment, le nombre de patients admissibles au fédratinib diminue, ce qui réduit l'impact budgétaire.
- Parts de marché : L'INESSS présume que le fédratinib bénéficiera de parts de marché importantes auprès des patients intolérants au ruxolitinib, en raison notamment de l'absence d'alternative éprouvée sur le terrain, selon les experts consultés. Ces parts sont plus élevées que celles présumées par le fabricant pour les patients admissibles à un traitement de deuxième intention après avoir reçu le ruxolitinib. Ceci a pour effet d'augmenter l'impact budgétaire.
- Durée moyenne de traitement : Le fabricant suppose dans son analyse de base qu'aucun patient ne cesserait le traitement sur l'horizon temporel de trois ans. L'INESSS, pour sa part, note un taux d'arrêts annuel du traitement (par décès ou par abandon) d'environ 20 % à partir des données de facturation de la RAMQ. Ce taux d'attrition a été intégré dans l'analyse, ce qui aboutit à 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).

réduction de la durée moyenne de traitement par rapport à celle présumée par le fabricant. Cette modification a un effet à la baisse sur l'impact budgétaire.

Impacts budgétaires de l'inscription d'Inrebic[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement des patients atteints de splénomégalie associée à la myélofibrose de risque intermédiaire 2 ou élevé, n'ayant jamais reçu un inhibiteur des JAK ou qui y sont intolérants (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ[a,b]	3 763 276 $	4 034 262 $	4 561 584 $	12 359 122 $
Nombre de personnes	31	33	37	59[c]
IMPACT NET[d]				
RAMQ	2 612 156 $	2 766 765 $	3 116 295 $	8 495 216 $
Analyses de sensibilité déterministes		Scénario inférieur[e]		7 691 757 $
		Scénario supérieur[f]		9 738 709 $

JAK : Jakus kinases.

a À des fins de simplification, ces coûts sont présumés entièrement assumés par la RAMQ. Dans les faits, certaines catégories de bénéficiaires en assument une partie par le biais de leur franchise et de leur coassurance, tout comme les établissements de santé si l'usage du médicament est requis lors d'une hospitalisation.

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

c Ce nombre indique le nombre total de patients distincts qui auront amorcé le traitement sur trois ans.

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 du fait que 5 % (plutôt que 10 %) des patients poursuivant le ruxolitinib y sont intolérants, et en tenant compte de parts de marché plus faibles pour le fédratinib (5, 7 et 10 %, plutôt que 5, 10 et 15 %).

f Les estimations sont réalisées en tenant compte du fait que 15 % des patients poursuivant le ruxolitinib y sont intolérants, et en tenant compte de parts de marché plus élevées pour le fédratinib (15, 20 et 30 %)

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts d'environ 8,5 M$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ dans les trois premières années suivant l'inscription du fédratinib pour le traitement des patients n'ayant jamais reçu un inhibiteur des JAK ou qui y sont intolérants. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 59 patients seraient traités au cours de ces années.

Selon la baisse de prix (48 %) qui est présumée nécessaire à l'issue de l'analyse pharmacoéconomique pour que le coût moyen de traitement du fédratinib soit similaire à celui du ruxolitinib, l'impact budgétaire net de l'inscription du fédratinib sur 3 ans devient alors de 2,6 M$.

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

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

Valeur thérapeutique

Patients n'ayant jamais reçu d'inhibiteur des JAK

- Le ruxolitinib constitue le standard de soins actuel.
- Le fédratinib permet d'améliorer significativement la splénomégalie associée à la MF ainsi que la symptomatologie de la maladie, par rapport au placebo.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 fédratinib entraîne des effets indésirables, principalement d'ordre hématologique et gastro-intestinal, mais ceux-ci peuvent être pris en charge pour en réduire la gravité.
- Les comparaisons indirectes entre le ruxolitinib et le fédratinib permettent de reconnaître une efficacité similaire entre les traitements. Le fardeau lié à l'innocuité est jugé comparable entre les deux inhibiteurs des JAK.

Patients intolérants à un traitement de première intention par le ruxolitinib

- L'option de traitement préconisée dans la pratique clinique est le retraitement au ruxolitinib à faible dose. Toutefois, certains patients peuvent cesser définitivement le ruxolitinib et recevoir un traitement conventionnel comme l'hydroxyurée ou la prednisone.
- Par convention, en l'absence d'échec d'un traitement de première intention par le ruxolitinib, l'usage du fédratinib chez les patients qui y sont intolérants est considéré comme la poursuite du traitement de première intention.

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

Patients n'ayant jamais reçu d'inhibiteur des JAK

- Le fédratinib est plus coûteux que le ruxolitinib.
- Selon l'analyse de minimisation des coûts, le coût de traitement d'un patient par le fédratinib serait en moyenne supérieur de 118 000 $ par rapport à celui du ruxolitinib. Cette analyse suppose néanmoins qu'aucun changement d'inhibiteur des JAK n'est possible après son instauration. Les incertitudes sur différents paramètres renseignant cette analyse ont peu d'incidence sur la différence du coût de traitement total par patient et ne viennent pas affecter le constat global.
- Un prix inférieur du fédratinib de 48 % permettrait d'obtenir un coût de traitement similaire à celui obtenu avec le ruxolitinib selon la modélisation retenue.

Patients intolérants à un traitement de première intention par le ruxolitinib

- Le fédratinib est plus coûteux que les options de traitement actuellement utilisées pour les patients intolérants au ruxolitinib.
- En l'absence de données cliniques comparatives chez ces patients, il n'est pas possible de statuer sur l'efficience du fédratinib comparativement au ruxolitinib à faible dose. Comparativement aux traitements conventionnels, le fédratinib ne serait pas une option efficiente.

Fardeau budgétaire

- Il est attendu que l'utilisation du fédratinib sera peu populaire auprès des patients n'ayant jamais reçu un inhibiteur des JAK, tandis qu'elle sera très fréquente pour les patients intolérants au ruxolitinib. Il en ressort que la plupart des patients qui recevront le fédratinib sont ceux réputés intolérants au ruxolitinib.
- En déplaçant l'usage du ruxolitinib et des thérapies conventionnelles, il est estimé que l'inscription du fédratinib permettrait de traiter 59 patients, ce qui correspond à un impact budgétaire net d'environ 8,5 M$ sur le budget de la RAMQ dans les 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).

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 Inrebic[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de première intention de la splénomégalie associée à la myélofibrose.

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

Motifs de la position unanime

- Chez les patients n'ayant jamais été traités par un inhibiteur des JAK, le fédratinib entraîne une réduction importante de la splénomégalie associée à la myélofibrose et permet d'améliorer la symptomatologie des patients, ce qui pourrait améliorer leurs capacités fonctionnelles et leur qualité de vie. Son efficacité est jugée comparable à celle du ruxolitinib.
- La toxicité du fédratinib est jugée acceptable et peut être prise en charge. Le fardeau lié à l'innocuité du fédratinib est comparable à celui du ruxolitinib
- Le fédratinib représenterait une option de traitement supplémentaire en première intention, soit chez les patients n'ayant jamais été traités par le ruxolitinib ou chez ceux qui ne le tolèrent pas.
- Chez les patients n'ayant jamais été traité par un inhibiteur des JAK, les coûts additionnels importants du fédratinib comparativement au ruxolitinib (118 000 $ en moyenne par patient sur un horizon temporel à vie) ne sont pas justifiés, puisque, dans l'ensemble il n'est pas jugé apporter un bénéfice de santé supplémentaire, ce qui en fait une stratégie de traitement non efficiente. Chez les patients intolérants au ruxolitinib, l'efficience du fédratinib ne peut être évaluée comparativement au ruxolitinib à plus faible dose en l'absence de bénéfices incrémentaux documentés. Néanmoins, en cohérence avec le constat émis au sujet du ruxolitinib comparativement aux traitements conventionnels, le fédratinib ne constituerait pas une option efficiente par rapport à ces derniers. (INESSS 2013).
- Son usage engendrerait des coûts supplémentaires de l'ordre de 8,5 M$ sur le budget de la RAMQ au cours des 3 premières années, et ce, pour le traitement de 59 patients.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement du fédratinib pour le traitement de première intention de la splénomégalie associée à la myélofibrose chez les patients n'ayant jamais été traités par un inhibiteur des JAK ou chez ceux qui ne le tolèrent pas, constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation était encadrée par une indication de paiement et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Pour rappel, les analyses présentées ci-dessus s'appuient sur le prix de vente garanti affiché sur la *Liste des médicaments* pour le ruxolitinib. Cela ne reflète vraisemblablement pas son réel prix d'acquisition puisqu'une entente confidentielle a été convenue.

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

Jakavi[MC]

Dans un souci de concordance, si le fédratinib est inscrit sur listes des médicaments, il est recommandé d'également modifier l'indication reconnue pour le paiement de Jakavi[MC] (ruxolitinib). L'indication proposée est la suivante :

- pour le traitement de la splénomégalie associée à la myélofibrose primitive, à la myélofibrose consécutive à une polycythémie vraie ou à une thrombocythémie essentielle, chez les personnes présentant :

  - une rate palpable à 5 cm ou plus sous le rebord costal gauche, accompagnée d'une imagerie de base;
    et
  - une maladie de risque intermédiaire 2 ou de haut risque selon l'IPSS (système international de score d'évaluation du pronostic);
    et
  - un statut de performance selon l'ECOG de 0 à 3.

  La durée maximale de chaque autorisation est de 6 mois.

  Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par la réduction importante de la splénomégalie confirmée par imagerie ou par l'examen physique et l'amélioration de la symptomatologie chez les patients symptomatiques initialement.

  Il est à noter que le ruxolitinib n'est pas autorisé à la suite de l'échec d'un inhibiteur des janus kinases utilisé pour le traitement de la splénomégalie associée à la myélofibrose.

- Notons que l'efficience du ruxolitinib comme traitement subséquent chez les patients ayant développé une intolérance au fédratinib (et qui n'ont pas reçu le ruxolitinib préalablement) ne peut être évaluée. Il est estimé que son usage dans cette indication est associé à un impact budgétaire net de 69 438 $ pour le traitement de 1 patient sur 3 ans. Cette estimation découle de l'hypothèse selon laquelle le ruxolitinib serait privilégié à la surveillance active ou à un traitement conventionnel pour certains patients qui présenteraient une intolérance au fédratinib nécessitant son arrêt. Notons que ce résultat est fortement conditionnel au taux d'adoption du fédratinib chez les patients n'ayant jamais reçu d'inhibiteur des JAK.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, et coll.** New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. Blood 2009;113(13):2895-901.
- **Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, et coll.** JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. N Engl J Med 2012;366(9):787-98.

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

- **Harrison C, Kiladjian JJ, Vannucchi AM, et coll.** Overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) in patients treated with fedratinib as first-line myelofibrosis (MF) therapy and after prior ruxolitinib (RUX): Results from the JAKARTA and JAKARTA2 trials. 26th Congrès EHA 2021. [En ligne. Page consultée le 16 août 2021] Disponible : https://library.ehaweb.org/eha/2021/eha2021-virtual-congress/324611/claire.harrison.overall.and.progression-free.survival.in.patients.treated.with.html?f=menu%3D14%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D2%2Amedia%3D3%2Aspeaker%3D29343
- **Harrison C, Schaap N, Vannucchi AM, et coll.** Health-related quality of life (HRQoL) with fedratinib, a selective, oral inhibitor of janus kinase 2 (JAK2), in the phase II JAKARTA2 study in patients with intermediate- or high-risk myelofibrosis (MF) previously treated with ruxolitinib. Blood. 2019;134(suppl1):2207.
- **Harrison CN, Schaap N, Vannucchi AM, et coll.** Fedratinib in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib: An updated analysis of the JAKARTA2 study using stringent criteria for ruxolitinib failure. Am J Hematol 2020.
- **Harrison CN, Schaap N, Vannucchi AM, et coll.** Janus kinase-2 inhibitor fedratinib in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib (JAKARTA-2): a single-arm, open-label, non-randomised, phase 2, multicentre study. Lancet Haematol 2017;4:e317-e24.
- **Harrison CN, Vannucchi AM, Platzbecker U, et coll.** Momelotinib versus best available therapy in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib (SIMPLIFY 2): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Haematol. 2018;5(2):e73-81.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)**. Jakavi^{MC} -Splénomégalie. Québec, Qc : INESSS;2013. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Fevrier_2013/Jakavi_2013_02_CAV.pdf
- **Mascarenhas J, Hoffman R, Talpaz M, et coll.** Pacritinib vs best available therapy, including ruxolitinib, in patients with myelofibrosis: A randomized clinical trial. JAMA Oncol. 2018;4(5):652-9.
- **Mesa RA, Kiladjian JJ, Verstovsek S, et coll.** Comparison of placebo and best available therapy for the treatment of myelofibrosis in the phase 3 COMFORT studies. Haematologica. 2014;99(2):292-8.
- **Mesa RA, Schaap N, Kiladjian JJ, et coll.** Healthcare resource utilization in the randomized, placebo controlled, phase III JAKARTA study of fedratinib in patients with intermediate- or high-risk myelofibrosis. 25th Congrès EHA 2020. [En ligne. Page consultée le 16 août 2021] Disponible à : https://library.ehaweb.org/eha/2020/eha25th/294220/ruben.mesa.healthcare.resource.utilization.28hru29.in.the.randomized.html?f=listing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Asearch%3Dfedratinib
- **Mesa RA, Schaap N, Vannucchi AM, et coll.** Patient-reported effects of fedratinib, an oral, selective inhibitor of janus kinase 2, on myelofibrosis-related symptoms and health-related quality of life in the randomized, placebo-controlled, phase III JAKARTA Trial. Hemasphere. 2021;5(5):e553.
- **O'Sullivan JM, Harrison CN.** Myelofibrosis: clinicopathologic features, prognosis, and management. Clin Adv Hematol Oncol. 2018;16(2):121–31.
- **Palandri F, Breccia M, Bonifacio M, et coll.** Life after ruxolitinib: reasons for discontinuation, impact of disease phase, and outcomes in 218 patients with myelofibrosis. Cancer. 2020;126(6):1243–52.
- **Pardanani A, Harrison C, Cortes JE, et coll.** Safety and efficacy of fedratinib in patients with primary or secondary myelofibrosis: A randomized clinical trial. JAMA Oncol 2015;1:643-51.
- **Société de Leucémie et Lymphome du Canada.** Faits et statistiques. [En ligne. Page consultée le 16 août 2021] Disponible : https://www.sllcanada.org/faits-et-statistiques/faits-et-statistiques
- **Tang D, Rajora P, Teneja A, et coll.** Indirect treatment comparison of the effect of fedratinib versus best available therapy on spleen volume and symptoms for patients with myelofibrosis and prior ruxolitinib treatment. 25th Congrès EHA 2020a. [En ligne. Page consultée le 16 août 2021] Disponible à : https://library.ehaweb.org/eha/2020/eha25th/298037/derek.tang.indirect.treatment.comparison.of.the.effect.of.fedratinib.versus.html?f=listing%3D3%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Amedia%3D1
- **Tang D, Taneja A, Smith S, et coll.** Indirect Treatment Comparisons (ITCs) of the Effect of Fedratinib Versus Ruxolitinib (RUX) on Spleen Volume for Patients with Myelofibrosis (MF) and No Prior RUX Treatment. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2020b;20(suppl1):S329.

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

- **Tefferi A.** Primary myelofibrosis: 2019 update on diagnosis, risk-stratification and management. Am J Hematol. 2018;93(12):1551–60.
- **Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et coll.** A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. N Engl J Med March 2012;366(9):799-807.

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

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

Fabricant	Marque de commerce	Dénomination commune	Forme	Teneur	Recommandation	Listes/conditions/précisions
B.M.S.	Inrebic	fédratinib	Caps.	100 mg	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
En lien avec Inrebic						
Novartis	Jakavi	ruxolitinib (phosphate de)	Co.	5 mg	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Modification d'une indication reconnue
Novartis	Jakavi	ruxolitinib (phosphate de)	Co.	10 mg	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Modification d'une indication reconnue
Novartis	Jakavi	ruxolitinib (phosphate de)	Co.	15 mg	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Modification d'une indication reconnue
Novartis	Jakavi	ruxolitinib (phosphate de)	Co.	20 mg	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Modification d'une indication reconnue

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