

ONUREG^{MC}

Leucémie myéloïde aigüe

Avis transmis au ministre en novembre 2021

Marque de commerce : Onureg

Dénomination commune : Azacitidine

Fabricant : Celgene

Forme : Comprimé

Teneurs : 200 mg et 300 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 Onureg^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement d'entretien de la leucémie myéloïde aigüe (LMA), si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

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

Indication reconnue pour le paiement

- ◆ pour le traitement d'entretien de la leucémie myéloïde aigüe *de novo* ou secondaire à un syndrome myélodysplasique ou à une leucémie myélomonocytaire chronique, chez les adultes qui ont obtenu une rémission complète ou rémission complète avec rétablissement hématologique incomplet après un traitement d'induction intensif, avec ou sans traitement de consolidation, qui ne sont pas admissibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques et :
 - dont le risque cytogénétique est intermédiaire ou défavorable;
et
 - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 3.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie.

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

Les autorisations sont données à raison d'une dose maximale de 300 mg par jour pendant 14 jours par cycle de 28 jours.

Il est à noter que l'azacitidine orale n'est pas autorisée à la suite de l'échec d'un agent hypométhylant.

Évaluation

L'INESSS appuie ses recommandations sur les propositions du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription ([CSEMI](#)). Ce comité est formé principalement de médecins, de pharmaciens, d'experts en pharmacologie et en économie de la santé, d'un gestionnaire du réseau, d'éthiciens et de citoyens. Il a pour mandat d'évaluer chaque médicament suivant les cinq aspects prévus par la Loi sur l'INESSS. Ces aspects sont la valeur thérapeutique, la justesse du prix, le rapport entre le coût et l'efficacité du médicament et les conséquences de l'inscription du médicament sur la liste sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé. Si la valeur thérapeutique n'est pas reconnue, l'INESSS n'évalue pas les autres aspects. Pour les médicaments oncologiques, le Comité de l'évolution de la pratique en oncologie ([CEPO](#)) participe à l'évaluation et à la délibération concernant la valeur thérapeutique. Ce comité est composé d'hématologues et d'oncologues médicaux, de chirurgiens, de radio-oncologues et de pharmaciens spécialisés en oncologie. L'appréciation de la valeur globale tient compte des résultats obtenus grâce à diverses approches scientifiques et méthodologiques telles que la documentation scientifique, l'expérience et l'expertise des professionnels de la santé et autres experts, ainsi que l'expérience vécue des patients ou de leurs proches aidants.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'azacitidine est un agent hypométhylant. C'est un analogue nucléosidique de la pyrimidine qui peut s'incorporer à l'ARN et à l'ADN. Il exerce ses effets antinéoplasiques par des mécanismes multiples, notamment par une cytotoxicité directe sur les cellules hématopoïétiques anormales de la moelle. L'azacitidine s'administre par voie orale et cette formulation n'est pas interchangeable avec l'azacitidine pour injection.

L'azacitidine est indiquée pour « le traitement d'entretien des patients adultes atteints de leucémie myéloïde aiguë (LMA) qui ont obtenu une rémission complète (RC) ou une rémission complète avec rétablissement hématologique incomplet (RCi) suivant un traitement d'induction avec ou sans traitement de consolidation, et qui ne sont pas admissibles à recevoir une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) ».

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la première évaluation d'Onureg^{MC} par l'INESSS pour cette indication.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

La Société canadienne du cancer estime que 1 540 nouveaux cas de leucémie auront été diagnostiqués au Québec en 2020 (6 900 au Canada) et que 810 décès auront été enregistrés (3 000 au Canada)

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

(Brenner 2020). Selon les données de Statistique Canada de 2014 à 2018, la LMA a représenté le quart des nouveaux cas de leucémie diagnostiqués chez les Canadiens âgés de 15 ans ou plus, ce qui en fait le deuxième type de leucémie le plus fréquent chez l'adulte (Statistique Canada 2021). Dans les pays industrialisés, l'âge médian au moment du diagnostic varie de 65 à 71 ans (Shysh 2017). Au Canada, dans la période de 2012 à 2014, la survie nette des patients atteints de LMA âgés de 15 ans ou plus a été de 42 % à 1 an, de 21 % à 5 ans et de 18 % à 10 ans (Société canadienne du cancer 2019).

La LMA est une hémopathie maligne génétiquement hétérogène, caractérisée par la transformation et la prolifération de cellules souches ou de cellules progénitrices hématopoïétiques dans la moelle osseuse. On note une expansion clonale de cellules myéloïdes immatures dans la moelle osseuse, pouvant circuler dans le sang périphérique et, rarement, atteindre d'autres organes. Un diagnostic de LMA est établi lorsque le taux de cellules myéloblastiques est supérieur ou égal à 20 % dans la moelle osseuse ou dans le sang, à l'exception des LMA avec certaines anomalies génétiques récurrentes, telles que la translocation t(15;17), la translocation t(8;21), l'inversion du chromosome 16 ou la translocation t(16;16), anomalies dont la seule présence mène au diagnostic (De Kouchkovsky 2016). La LMA se développe habituellement de manière soudaine et évolue rapidement en quelques jours ou quelques semaines en l'absence de traitement. Les premiers symptômes et signes cliniques de la maladie sont variés, peu spécifiques et majoritairement liés au dysfonctionnement de la production de cellules sanguines matures. Ils se manifestent par de l'anémie, de la neutropénie, de la thrombocytopénie, de la fatigue, de la fièvre, des saignements abondants ainsi qu'une plus grande susceptibilité aux infections (Showel 2014). La classification de la LMA en différents sous-types, établie par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), est basée sur les caractéristiques des cellules leucémiques (morphologie cellulaire, anomalies génétiques et marqueurs immunologiques) (Arber 2016). Le pronostic de la maladie, le type de traitement à privilégier et la réponse au traitement sont grandement influencés par le sous-type de LMA. Des anomalies cytogénétiques et moléculaires sont aussi reconnues, maintenant, comme prédictives du pronostic clinique (De Kouchkovsky, Arber).

Une chimiothérapie (CT) d'induction intensive, à visée curative, peut être offerte aux patients en considérant l'âge, le statut de performance et la présence de comorbidités. Elle est généralement composée de cytarabine à dose conventionnelle en combinaison avec une anthracycline (régime 7+3), à laquelle on peut ajouter la midostaurine (Rydapt^{MC}) (en présence de la mutation *FLT3*) ou le gemtuzumab ozogamicine (GO, Mylotarg^{MC}) (en présence de l'antigène CD33) (Castaigne 2012, Dennis 2015, Heuser 2020, Lambert 2019, NCCN 2021, Stone 2017). Ces traitements de CT sont associés à des taux de RC de 60 à 80 % chez les patients âgés de 18 à 60 ans et autour de 40 à 60 % chez ceux âgés de plus de 60 ans (NCCN, Döhner 2017). À la suite de la CT d'induction intensive, un traitement de consolidation ou une GCSH sont les thérapies post-rémission habituellement envisagées dans le but de prévenir une récurrence ou d'affermir la guérison. Le recours à une GCSH peut être une option chez les patients de moins de 70 ans qui y sont admissibles et qui présentent un risque intermédiaire ou élevé de récurrence de la LMA (environ 70 % des patients). La CT de consolidation représente, quant à elle, une option pour les patients à faible risque de récurrence ou inadmissibles à une GCSH, ou encore en attente de cette procédure. Au Québec, la cytarabine à haute dose (HiDAC) (en association avec la midostaurine ou le GO si mutation *FLT3* ou antigène CD33, respectivement) est administrée habituellement aux patients de moins de 60 ans sur trois à quatre cycles. Pour les patients âgés de 60 ans ou plus, l'approche optimale n'est pas connue, mais une dose intermédiaire de cytarabine est l'option la plus fréquemment

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

recommandée (NCCN). Au Québec, c'est aussi l'option qui est privilégiée et, selon les milieux, deux à trois cycles sont généralement administrés, selon la tolérance des patients.

Le traitement d'entretien fait partie des traitements postrémission qui s'administrent à la suite des traitements d'induction ou de consolidation. Il s'agit d'un régime de moindre intensité, administré sur une durée prolongée, qui vise à retarder les rechutes, améliorer la qualité de vie des patients et idéalement, leur survie globale (SG). Le rôle et les bénéfices d'un traitement d'entretien dans la LMA sont étudiés depuis plus de 30 ans. Au Québec, aucun traitement d'entretien n'est inscrit sur les listes des médicaments puisqu'à ce jour, aucun d'entre eux n'ayant démontré des bénéfices significatifs sur la SG. La pratique clinique actuelle est la surveillance active.

Besoin de santé

Malgré l'obtention d'une RC/RCi et la possibilité d'administrer une CT de consolidation, le traitement des patients inadmissibles à la GCSH est considéré comme sous-optimal et le risque de rechute est très important, particulièrement pour ceux qui présentent un risque cytogénétique intermédiaire ou défavorable. Seule une surveillance de la maladie est effectuée actuellement. Ainsi, il existe un besoin de santé non comblé important pour ces patients. Des traitements novateurs sont souhaités et ceux-ci devraient prolonger la durée de la rémission, retarder les rechutes, prolonger la vie, présenter un profil de toxicité acceptable et permettre le maintien de la qualité de vie.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude QUAZAR AML-001 (Wei 2020) est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Une analyse de sous-groupes (Döhner 2021) a également été considérée.

Étude QUAZAR AML-001

Il s'agit d'un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu dont l'objectif est de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'azacitidine orale à celles du placebo en traitement d'entretien de la LMA. Cette étude a été réalisée sur 472 adultes atteints d'une LMA nouvellement diagnostiquée. Pour être inclus, les patients devaient notamment avoir atteint une RC/RCi à la suite d'un traitement d'induction intensif avec ou sans consolidation dans les quatre mois précédant la répartition aléatoire, être inadmissibles à une GCSH et présenter un statut fonctionnel selon l'ECOG de 0 à 3. Parmi les critères d'exclusion, notons une LMA avec un risque cytogénétique favorable ou secondaire à un traitement cytotoxique (LMA-t), ainsi que l'atteinte d'une RC/RCi avec un agent hypométhylant. La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon l'âge, le risque cytogénétique (intermédiaire/défavorable) et l'administration antérieure d'un traitement de consolidation (oui/non).

Les patients ont été répartis en deux groupes pour recevoir l'azacitidine par voie orale à la dose de 300 mg une fois par jour pendant 14 jours par cycle de 28 jours ou un placebo. Les meilleurs soins de soutien, conformément aux pratiques locales, pouvaient être administrés dans les deux groupes. Le traitement était poursuivi jusqu'à la récurrence ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. En présence d'effets indésirables significatifs liés au traitement, l'administration pouvait être interrompue ou la dose réduite. Le *crossover* n'était pas permis lors de la récurrence. Une augmentation de la dose, soit 300 mg une fois par jour pendant 21 jours par cycle de 28 jours, était permise pour les patients présentant une récurrence de la maladie avec un taux de cellules myéloblastiques entre 5 et 15 % dans la moelle osseuse ou dans le sang. Cette augmentation de dose n'a pas été autorisée par Santé Canada dans la

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

monographie de produit, puisqu'elle ne correspond pas à l'indication de traitement d'entretien et qu'elle vise plutôt à induire une nouvelle rémission. Ainsi, la présente évaluation ne porte pas sur cette dose augmentée.

Le paramètre d'évaluation principal est la SG. Les paramètres d'évaluation secondaires incluent notamment la survie sans récurrence (SSR), évaluée par les investigateurs selon les critères modifiés pour la LMA de l'*International Working Group (IWG)* (Cheson 2003). Afin de contrôler l'inflation du risque d'erreur de type 1 (alpha), les analyses de la SG et de la SSR étaient faites de façon séquentielle avec un seuil de signification de 0,05 bilatéral (la SSR était testée uniquement si les données de SG étaient statistiquement significatives). Une analyse intermédiaire pour futilité était prévue après la survenue de 30 % des événements. Les principaux résultats, obtenus en intention de traiter lors de l'analyse principale, soit après un suivi médian de 41,2 mois, sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude QUAZAR AML-001 (Wei 2020)

Paramètre d'efficacité ^a	Azacitidine n = 238	Placebo n = 234	RRI (IC95 %) et valeur p
Survie médiane globale	24,7 mois	14,8 mois	0,69 ^b (0,55 à 0,86) p = 0,0009 ^c
Survie médiane sans récurrence	10,2 mois	4,8 mois	0,65 ^b (0,52 à 0,81) p = 0,0001 ^c
Délai médian avant la récurrence ^d	10,2 mois	4,9 mois	nd ^e
Délai médian avant l'arrêt du traitement ^f	11,4 mois	6,1 mois	nd ^e

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

a Résultats selon les investigateurs après un suivi médian de 41,2 mois.

b Le postulat de proportionnalité des risques n'est pas respecté.

c Le résultat obtenu est statistiquement significatif, avec un seuil prédéfini de signification de 0,05.

d Évalué sur 154 sujets (azacitidine) et 179 sujets (placebo).

e Absence d'analyse statistique, car il n'y a pas eu d'ajustement pour la multiplicité des analyses pour ce paramètre.

f Évalué sur 193 sujets (azacitidine) et 208 sujets (placebo).

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

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique.
- Les risques de biais de sélection, de détection et d'attrition sont considérés comme faibles.
- L'étude inclut un nombre suffisant de sujets selon le plan statistique préétabli. La répartition aléatoire a été réalisée adéquatement et une stratification a été effectuée selon des éléments cliniquement pertinents. En effet, selon les experts consultés, l'âge et le risque cytogénétique sont des facteurs pronostiques importants.
- Les caractéristiques initiales des patients sont généralement bien équilibrées entre les groupes. De l'avis des experts, les quelques légers déséquilibres observés (RC, RCi, région géographique, race) sont peu susceptibles d'influencer les résultats. Cependant, celui concernant le statut de la maladie résiduelle minimale tend à favoriser le traitement à l'étude.
- Le paramètre d'évaluation principal est jugé adéquat dans le contexte, car il permet de bien caractériser les bénéfices potentiels du nouveau traitement d'entretien de la LMA. Toutefois, la GCSH, ultérieurement devenue possible, et les traitements subséquents peuvent avoir un impact sur les résultats de SG.

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

- Le plan statistique est adéquat pour apprécier les paramètres d'évaluation considérés comme cliniquement importants.

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

- Le placebo est un comparateur jugé adéquat, en l'absence de traitement standard à ce stade de la maladie. À la suite des traitements d'induction et de consolidation, la surveillance active est le standard de soins au Québec pour ces patients inadmissibles à la GCSH.
- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont adéquats dans l'ensemble. Même si les sujets devaient être âgés de 55 ans ou plus pour être inclus, les experts ne s'attendent pas à ce que les patients plus jeunes répondent différemment de ceux inclus dans l'étude. Toutefois, leur avis est partagé quant aux patients avec un diagnostic de LMA-t, qui étaient exclus. D'autres éléments ont également suscité des questionnements, lesquels concernent l'exclusion des patients ayant une LMA avec un risque cytogénétique favorable, une atteinte au système nerveux central (SNC), une RC/RCi après une rechute ou lorsque plus de quatre mois s'étaient écoulés depuis l'obtention de la RC/RCi.
- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci sont d'un âge médian de 68 ans, 52 % sont des hommes et le statut fonctionnel selon l'ECOG est de 0 ou 1 pour la majorité (92 %). La plupart des sujets avaient une LMA *de novo* (91 %) et un risque cytogénétique intermédiaire (86 %). Après le traitement d'induction, 81 % des patients ont obtenu une RC et 19 % une RCi. Ceux-ci étaient considérés comme inadmissibles à la greffe, majoritairement en raison de leur âge ou de la présence de comorbidités. Selon les experts, il manque des précisions sur la présence de diverses anomalies génétiques. Toutefois, elles étaient adéquates au moment de la réalisation de l'étude, car aucun traitement spécifique ne ciblait ces anomalies.
- Les traitements d'induction et de consolidation étaient laissés à la discrétion des investigateurs. Ils sont similaires entre les groupes et comparables à ce qui est donné au Québec. La majorité des sujets ont reçu au moins un traitement de consolidation (80,1 %), la plupart ayant reçu un cycle (44,9 %) ou deux (31,1 %). Ces proportions sont jugées assez représentatives de la pratique clinique dans certains centres du Québec, où on n'administre généralement pas plus de deux cycles de consolidation aux patients âgés de plus de 60 ans qui sont inadmissibles à la greffe. Cependant, d'autres centres donnent jusqu'à trois ou quatre cycles de consolidation, selon la tolérance du patient.
- La population étudiée est somme toute représentative de celle traitée au Québec à ce stade de la maladie.

Après un suivi médian de 41,2 mois, les résultats de survie démontrent que l'azacitidine orale, en traitement d'entretien, prolonge respectivement de 9,9 et de 5,3 mois la SG et la SSR des patients atteints d'une LMA ayant obtenu une RC/RCi et inadmissibles à la GCSH. Ces gains sont statistiquement significatifs et jugés cliniquement importants. Le bénéfice sur la SG est également observé dans presque tous les sous-groupes prédéfinis. Cependant, il semble plus modeste chez les patients ayant reçu trois cycles de consolidation, ainsi que chez ceux provenant de régions autres que l'Europe. Ces résultats s'expliquent probablement par un manque de puissance statistique, lié au faible nombre de sujets dans ces sous-groupes. Les intervalles de confiance très larges reflètent l'incertitude autour de ces estimés. Notons par ailleurs que ces analyses sont exploratoires. En ce qui a trait au délai de récurrence, la différence entre les deux groupes est de 5,3 mois en faveur de l'azacitidine orale. Toutefois, puisqu'il n'y

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

a pas eu d'ajustement pour la multiplicité des analyses, aucune analyse statistique n'a été réalisée pour ce paramètre.

Quant à l'innocuité, les effets indésirables liés aux traitements, de tous grades, sont similaires entre les groupes (98 % pour l'azacitidine orale contre 97 % pour le placebo). Ceux étant le plus souvent observés dans le groupe azacitidine orale sont principalement d'ordre gastro-intestinal ou hématologique, soit les nausées (65 % contre 24 %), les vomissements (60 % contre 10 %), la diarrhée (50 % contre 21 %), la neutropénie (44 % contre 26 %), la constipation (39 % contre 24 %) et la thrombocytopenie (33 % contre 27 %). La fatigue est également plus fréquente dans le groupe azacitidine orale (30 % contre 19 %). Les effets indésirables de grade 3 ou 4 liés aux traitements ont aussi été observés plus fréquemment dans le groupe azacitidine orale (72 % contre 63 %). Ceux-ci étaient principalement la neutropénie (41 % contre 24 %), la thrombocytopenie (22 % contre 21 %), l'anémie (14 % contre 13 %) et la neutropénie fébrile (11 % contre 8 %). Les effets indésirables sérieux étaient aussi plus fréquents dans le groupe azacitidine orale (33,5 % contre 25,3 %). Le pourcentage de patients qui ont nécessité une interruption (43,2 % contre 17,2 %), une réduction de doses (15,7 % contre 2,6 %) ou qui ont dû cesser le traitement (13,1 % contre 4,3 %) en raison d'effets indésirables est également plus élevé dans le groupe azacitidine orale. Globalement, les cliniciens consultés sont d'avis que les effets indésirables de l'azacitidine orale sont semblables à ceux observés en pratique avec la formulation injectable d'azacitidine. Ainsi, même s'ils sont plus fréquents que ceux du groupe placebo, ils sont bien connus et peuvent être pris en charge rapidement et efficacement. L'INESSS considère que le profil d'innocuité de l'azacitidine orale est acceptable pour un traitement d'entretien, compte tenu des bénéfices additionnels démontrés.

Une analyse de la qualité de vie a été effectuée. La fatigue a été mesurée à l'aide du questionnaire *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy -Fatigue* (FACIT-Fatigue) et la qualité de vie globale a été évaluée à l'aide du questionnaire *EuroQoL Group 5-Dimension 3-Level* (EQ-5D-3L), outils reconnus et validés. Rappelons que l'étude QUAZAR AML-001 a été réalisée à double insu, ce qui limite l'introduction de biais pour l'évaluation de ces paramètres subjectifs. Au moment de l'analyse, le pourcentage de patients ayant répondu aux questionnaires était de plus de 85 % dans les deux groupes, du début à la fin du traitement, pour la majorité des évaluations. À la répartition aléatoire, les niveaux de fatigue et de qualité de vie des sujets étaient comparables entre les groupes. De façon générale, aucune différence cliniquement significative n'a été observée entre les groupes, et l'azacitidine orale ne semble pas avoir d'effet préjudiciable sur la qualité de vie des patients. Malgré le fait qu'aucune conclusion formelle ne peut être tirée de ces résultats, en raison de la nature exploratoire de cette analyse, et qu'il y a, au cours de l'étude, une diminution considérable des patients évaluables, les cliniciens sont d'avis que l'efficacité de l'azacitidine orale et sa tolérance acceptable laissent supposer que ce traitement n'aura pas d'effet délétère sur la qualité de vie des patients.

Une analyse *post hoc* de l'étude QUAZAR AML-001 sur les bénéfices de survie selon la présence de certaines mutations (Döhner) a été appréciée. Les résultats suggèrent que, comparativement au placebo, l'azacitidine orale améliore la SG (médianes de 28,2 contre 9,7 mois) et la SSR (médianes de 23,1 contre 4,6 mois) des patients atteints d'une LMA avec la mutation *FLT3*. Par ailleurs, aucun patient n'a reçu la midostaurine. Des bénéfices ont été observés chez les patients avec une mutation du gène *NPM1* sur la SG (médianes de 47,2 contre 15,9 mois) et la SSR (médianes de 23,2 contre 6,9 mois) avec l'azacitidine orale comparativement au placebo. Bien que ces données demeurent exploratoires,

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

l'INESSS considère que l'azacitidine orale apporte une amélioration quant à la survie des patients atteints d'une LMA avec une mutation *FLT3* ou *NPM1*, amélioration dont l'ampleur reste à préciser.

Perspective du patient

Au cours de l'évaluation de l'azacitidine orale, l'INESSS a reçu un sondage distribué en ligne par la Société de leucémie et lymphome du Canada et mené auprès de 29 patients atteints de LMA. Ceux-ci étaient d'âges variables et tous vivaient au Canada (dont six au Québec). Parmi l'ensemble des répondants, aucun n'a reçu d'azacitidine orale. Certains ont reçu une CT intensive et plus de la moitié des sujets ont eu une GCSH.

Les patients décrivent l'impact de la maladie sur leur qualité de vie et leur niveau d'activités personnelles, sociales et professionnelles. Ils rapportent une grande détérioration de leurs activités après le diagnostic, notamment en raison de la grande fatigue ressentie et de la perte d'énergie causée par la maladie et ses traitements. Dès le diagnostic, il a été nécessaire de commencer rapidement un traitement intensif, ce qui a bouleversé leur vie et celle de leurs proches à plusieurs égards. La peur de la récurrence représente une source d'anxiété majeure et constante. De plus, la perte de cheveux, la faiblesse, la fatigue extrême ainsi que les diarrhées sont les effets indésirables que les répondants rapportent le plus fréquemment comme ayant un grand impact sur leur qualité de vie.

Les patients témoignent de la grande qualité des soins reçus. Globalement, ils expriment un besoin pour des traitements qui comporteraient moins d'effets indésirables, qui pourraient prévenir une rechute et qui seraient accessibles (notamment financièrement et géographiquement).

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.

Ils considèrent que les bénéfices démontrés par l'azacitidine orale sont très intéressants, et ce, malgré la toxicité additionnelle. Ainsi, l'arrivée d'une option de traitement efficace en entretien représente une avancée importante dans le traitement de la LMA. Ils tiennent également à souligner qu'il s'agit de la première étude qui démontre des gains de SG pour l'ensemble de la population. Ils estiment qu'on ne peut tirer de conclusion franche sur les sous-groupes de patients à ce stade-ci et, pour eux, ce traitement est efficace chez tous les patients, qu'ils aient reçu un traitement de consolidation antérieurement ou non. Dans l'étude QUAZAR AML-001, une prophylaxie antiémétique de type antagoniste des récepteurs de type 3 de la sérotonine (5-HT₃) était suggérée 30 minutes avant la prise de l'azacitidine orale ou du placebo dans les 2 premiers cycles de traitement. Néanmoins, chez les sujets du groupe azacitidine orale, malgré un emploi plus important des antiémétiques, la fréquence des nausées a atteint 65 %. Les cliniciens sont donc enclins à suivre la recommandation de la monographie de produit et d'ajouter un antiémétique en prophylaxie primaire. Par conséquent, l'utilisation des antagonistes 5-HT₃ va certainement croître advenant l'inscription de l'azacitidine orale sur les listes des médicaments.

De plus, certaines situations cliniques ont soulevé un questionnement, lors de l'évaluation du dossier, quant à la possibilité d'extrapoler ou non les résultats à celles-ci. Les patients âgés de moins de 55 ans, ayant une LMA récidivante, une LMA-t, avec un risque cytogénétique favorable, avec une atteinte au

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

SNC, ayant déjà reçu un agent hypométhylant, et ceux pour qui plus de quatre mois s'étaient écoulés depuis l'obtention de la RC/RCi, étaient exclus de l'étude QUAZAR AML-001. Également, aucun patient n'a reçu l'association de daunorubicine et de cytarabine liposomale (Vyxeos^{MC}) ou la midostaurine et très peu ont reçu le GO en traitement d'induction ou de consolidation lors de cet essai. Puisque le traitement de la LMA a évolué depuis la conduite de l'étude, ces médicaments font maintenant partie de l'arsenal thérapeutique. Bien qu'il n'existe aucune donnée étayant l'efficacité ou l'innocuité de l'azacitidine orale pour ces utilisations, certains cliniciens sont d'avis qu'il est justifié d'extrapoler les résultats obtenus dans l'essai QUAZAR AML-001 à toutes ces situations cliniques, d'autant plus que l'indication octroyée par Santé Canada n'empêche pas son usage dans de tels cas. Cependant, d'autres cliniciens jugent qu'il est prématuré actuellement d'envisager un traitement d'entretien à l'azacitidine orale chez les patients ayant un risque cytogénétique favorable, une LMA-t ou à la suite de l'échec thérapeutique d'un agent hypométhylant.

En somme, l'azacitidine orale deviendra un standard de soins pour le traitement d'entretien des patients atteints de LMA ayant atteint une RC/RCi à la suite d'un traitement intensif, avec ou sans consolidation, et qui sont inadmissibles à une GCSH. L'azacitidine orale comblerait un besoin de santé jugé important, puisqu'aucun traitement ne possède cette indication actuellement. En effet, les cliniciens consultés sont d'avis que les résultats de l'étude QUAZAR AML-001 sont cliniquement significatifs et que l'azacitidine orale présente un intérêt majeur dans le traitement de la LMA.

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 :

- La LMA est la leucémie aigüe la plus fréquente chez l'adulte. La rechute demeure une préoccupation majeure, avec un risque de récurrence pouvant atteindre 70 à 80 % des patients plus âgés présentant de mauvais facteurs de risque. Le pronostic de la LMA en rechute est sombre et le traitement est d'efficacité modeste, surtout chez les patients inadmissibles à une GCSH.
- Actuellement, pour les patients atteints de LMA non admissibles à la GCSH et ayant obtenu une RC/RCi avec des régimes intensifs d'induction, avec ou sans consolidation, la pratique clinique est la surveillance active.
- Il existe un important besoin de traitement d'entretien qui prolonge le temps en rémission, présente un profil d'innocuité favorable, est facile d'administration, n'affecte pas la qualité de vie et, ultimement, prolonge la survie.
- L'ensemble des résultats d'efficacité et d'innocuité repose sur une seule étude de bonne qualité méthodologique, l'étude QUAZAR AML-001.
- Les résultats d'efficacité de l'analyse principale montrent un gain de SG de 9,9 mois et de SSR de 5,3 mois en faveur de l'azacitidine orale comparativement au placebo.
- L'azacitidine orale entraîne des effets indésirables fréquents, dont les nausées/vomissements, les diarrhées et les neutropénies. Toutefois, son profil d'innocuité est jugé acceptable.
- L'analyse de la qualité de vie est exploratoire et aucune conclusion formelle ne peut en être tirée. De l'avis des cliniciens consultés, l'efficacité de l'azacitidine orale et sa tolérance acceptable laissent supposer que ce traitement n'aura pas d'effet délétère sur la qualité de vie des patients.
- Une analyse *post hoc* révèle que l'azacitidine orale est efficace chez les patients porteurs des mutations *FLT3* ou *NPM1*. Il s'agit cependant d'une analyse exploratoire.

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

- Selon les cliniciens consultés, l'azacitidine orale pourrait rapidement représenter un standard de soins pour le traitement d'entretien des patients atteints d'une LMA, non admissibles à la GCSH.
- La crainte d'une récurrence représente, pour les patients atteints d'une LMA, une source d'anxiété majeure. Ceux-ci ont signalé un réel besoin de traitements accessibles, faciles à tolérer et capables de maintenir la rémission et de prévenir une récurrence.
- Les critères de l'étude QUAZAR AML-001 excluent notamment les patients âgés de moins de 55 ans, ayant une LMA-t, une LMA récidivante, une LMA avec risque cytogénétique favorable, une atteinte au SNC et ceux pour qui plus de quatre mois se sont écoulés depuis l'obtention de la RC/RCi. De plus, aucun patient de l'étude QUAZAR AML-001 n'a reçu l'association de daunorubicine et de cytarabine liposomale ou la midostaurine et très peu ont reçu le GO en traitement d'induction ou de consolidation. Bien qu'il n'existe aucune donnée et que les profils d'efficacité et d'innocuité de l'azacitidine orale chez ces patients soient inconnus, certains cliniciens souhaitent pouvoir l'utiliser dans ces situations.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO pouvant exercer leur droit de vote sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de l'azacitidine orale est reconnue pour le traitement d'entretien des patients adultes atteints de leucémie myéloïde aigüe (LMA) qui ont obtenu une rémission complète (RC) ou rémission complète avec rétablissement hématologique incomplet (RCi) après un traitement d'induction intensif avec ou sans traitement de consolidation, et qui ne sont pas admissibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH).

Motifs de la position unanime

- Les résultats de l'étude QUAZAR AML-001, jugée de bonne qualité méthodologique, permettent de reconnaître les bénéfices cliniques de l'azacitidine orale.
- L'azacitidine orale améliore de façon statistiquement et cliniquement significative la survie globale et la survie sans récurrence des patients par rapport au placebo.
- L'azacitidine orale est associée à une toxicité plus importante que celle du placebo, notamment en ce qui concerne la nausée, les vomissements, la diarrhée et la neutropénie. Cependant, ces effets indésirables sont bien connus des cliniciens et peuvent être pris en charge rapidement afin d'en diminuer la fréquence et l'intensité. Le profil d'innocuité est jugé acceptable à ce stade de la maladie compte tenu des bénéfices additionnels démontrés.
- Considérant l'expérience de soins et la pratique clinique des experts consultés, les membres sont d'avis que l'azacitidine orale ne semble pas altérer la qualité de vie en comparaison du placebo.
- Il paraît plausible que les patients âgés de moins de 55 ans, ceux en RC/RCi après une récurrence et ceux pour qui plus de quatre mois se sont écoulés depuis l'obtention de la RC/RCi bénéficient du traitement d'entretien. Puisque la prise en charge de la LMA a changé depuis la conduite de l'étude, il paraît raisonnable de ne pas priver du traitement d'entretien les patients qui ont reçu l'association de daunorubicine et de cytarabine liposomale, la midostaurine ou le gemtuzumab ozogamicine en traitement d'induction ou de consolidation.
- Cependant, des données sont nécessaires pour démontrer le bénéfice de ce traitement

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

d'entretien chez les patients ayant un risque cytogénétique favorable, ceux atteints d'une LMA secondaire à un traitement cytotoxique et ceux qui ont présenté l'échec d'un agent hypométylant.

- L'azacitidine orale constitue le premier traitement d'entretien des patients atteints d'une LMA qui ont obtenu une RC/RCi après un traitement d'induction intensif, avec ou sans traitement de consolidation, et qui ne sont pas admissibles à une GCSH. Ce traitement comble un besoin de santé jugé important.

JUSTESSE DU PRIX

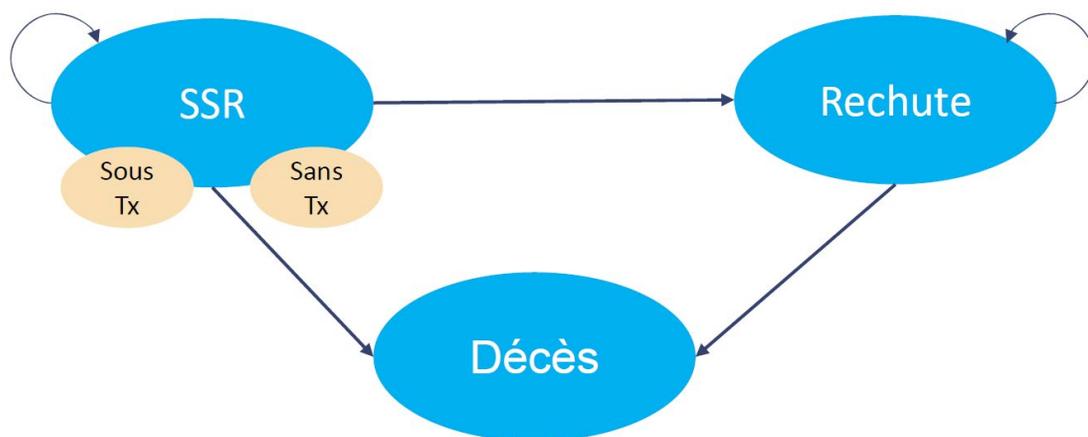
Le prix de vente garanti d'un comprimé de 200 et 300 mg d'azacitidine est de ■ et ■ \$, respectivement. Le coût d'acquisition par cycle de 28 jours, à raison d'une dose de 300 mg par jour pendant 14 jours, est de ■ \$.

RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

L'analyse soumise par le fabricant a, entre autres, pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) de l'azacitidine orale comparativement à la surveillance active, pour le traitement de la LMA chez les patients qui ont obtenu une RC ou une RCi après un traitement d'induction avec ou sans traitement de consolidation, et qui ne sont pas admissibles à une GCSH. Cette analyse :

- se base sur le modèle de survie partitionnée en trois états de santé, représenté dans la figure ci-dessous;

Représentation adaptée de la structure du modèle pharmacoéconomique



Abréviations : SSR : Survie sans récidence; Tx : Traitement.

- porte sur un horizon temporel de 20 ans, représentant un horizon à vie pour la quasi-totalité des patients;
- s'appuie notamment sur les données d'efficacité et d'innocuité de l'étude QUAZAR AML-001. Les résultats cliniques sont extrapolés sur l'ensemble de l'horizon temporel en leur présumant une distribution paramétrique;
- retient des valeurs d'utilité provenant de la documentation scientifique (Joshi 2019). Elles ont été estimées à partir des données obtenues selon l'approche de l'arbitrage temporel, dont le questionnaire a été soumis à des participants issus de la population générale du Royaume Uni.

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

Plusieurs situations relatives à la LMA leur ont été présentées, dont l'utilisation d'un traitement d'entretien;

- est réalisée selon une perspective sociétale, dans laquelle sont inclus les coûts d'acquisition et d'administration des médicaments, ainsi que les coûts associés au suivi médical, aux hospitalisations, aux transfusions sanguines, à la prise en charge des effets indésirables, à la GCSH, aux traitements subséquents et aux soins de fin de vie. À ceux-ci s'ajoutent les coûts indirects en perte de productivité des patients et de leurs proches aidants.

Selon l'approche déterministe du fabricant, le RCUI de l'azacitidine orale est estimé à ■ \$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné) comparativement à la surveillance active. À partir des analyses de sensibilité effectuées, celui-ci pourrait varier de ■ à ■ \$/QALY gagné. Selon l'approche probabiliste, son RCUI est estimé en moyenne à ■ \$/QALY gagné et la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 100 000 \$/QALY gagné est de ■ %.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Elle s'appuie sur une étude clinique de bonne qualité méthodologique et la structure du modèle reflète une pratique clinique ainsi qu'une évolution de l'état du patient jugées appropriées. Il a cependant relevé des éléments susceptibles d'affecter l'estimation du RCUI et a effectué des analyses en apportant les modifications suivantes :

- Extrapolation des données : Le fabricant estime que l'application d'une distribution paramétrique log-normale permet la meilleure extrapolation des données de SG et de SSR de l'azacitidine orale et de la surveillance active. À long terme, elle génère des résultats qui suggèrent que certains patients seraient encore en vie après 20 ans, aussi bien pour l'azacitidine que pour la surveillance active. En outre, la maladie n'aurait pas progressé chez près de ■ et ■ % des patients après cinq ans. Selon les experts consultés, ces distributions sont jugées trop optimistes. Notamment sur la base de leur pratique, ils considèrent que la SSR à cinq ans serait plutôt attendue chez 1 patient sur 10 en traitement, au plus, et qu'elle serait rare chez les patients non traités. Aussi les distributions assurant une bonne correspondance et une meilleure plausibilité clinique à long terme ont-elles été retenues.
- Horizon temporel : Celui à vie (20 ans) retenu par le fabricant est jugé trop long par l'INESSS, au regard du pronostic de la maladie et de la durée médiane de suivi de l'étude QUAZAR AML-001, principale source d'intrants cliniques. Bien qu'un horizon temporel plus court réduise la capacité du modèle à capter tous les bénéfices cliniques différentiels et les coûts de la comparaison, une durée de 10 ans serait plus adéquate, d'autant plus que la majorité des événements cliniques modélisés ont lieu au cours de cette période. L'INESSS retient donc cet horizon temporel. En analyse de sensibilité, celui du fabricant a été exploré.
- Coûts en ressources : Des ajustements ont été faits par l'INESSS, entre autres, relativement aux traitements subséquents. Certains jugés non pertinents ont été retirés (azacitidine injectable et association de daunorubicine et de cytarabine) et le giltéritinib a été ajouté pour les patients avec mutation *FLT3*, selon l'avis des experts consultés. Par ailleurs, des radiographies ont été ajoutées pour le suivi des patients et le coût quotidien moyen d'une hospitalisation a été ajusté à la hausse.
- Valeurs d'utilité : Celles considérées par le fabricant proviennent de la documentation scientifique (Joshi), puisque les données de qualité de vie des patients après le traitement et en rechute n'ont pas été recueillies dans l'étude QUAZAR AML-001. Cependant, de l'avis de l'INESSS, elles ont été jugées élevées et empreintes d'incertitude. Cela repose notamment sur le fait que 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).

de plus de 65 ans ne représentaient qu'environ 10 %, alors que l'âge médian des patients était de 68 ans dans l'étude QUAZAR AML-001; or, il est établi que l'âge influence les mesures de préférence (Poder 2020, Guertin 2018). Une autre étude, avec une meilleure représentativité de la population, a été répertoriée et est retenue par l'INESSS (Stein 2018). Elle rapporte une valeur d'utilité de 0,35 pour l'état de rechute; cette valeur est également reconnue par les experts consultés. En analyse de sensibilité, celles retenues par le fabricant, celles obtenues au questionnaire EQ-5D à trois niveaux administré aux patients de l'étude QUAZAR AML-001 (pour la SSR) ainsi que celles de Castejon (2018) ont été explorées.

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

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant l'azacitidine orale à la surveillance active pour le traitement d'entretien de la LMA chez les patients qui ont obtenu une RC ou RCi après un traitement d'induction avec ou sans traitement de consolidation, et qui ne sont pas admissibles à une GCSH

Perspective : sociétale	Δ AVG	Δ QALY	Δ Coût (\$)	RCUI (\$/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIO DE BASE (APPROCHE PROBABILISTE) ^a				
SCÉNARIO DE BASE (APPROCHE DÉTERMINISTE)				
INESSS				
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES DÉTERMINISTES ^b				
1. Extrapolation des données	0,70	0,61	314 758	513 096
2. Horizon temporel	0,88	0,73	315 981	432 696
3. Coûts en ressources	1,11	0,91	316 191	347 433
4. Valeurs d'utilité				
4a. Stein (2018)	1,11	0,86	318 490	369 772
4b. Castejon (2018)	1,11	0,59	318 490	543 727
4c. QUAZAR AML-001 et Stein (2018)	1,11	0,80	318 490	399 168
SCÉNARIO DE BASE (APPROCHE PROBABILISTE) ^a				
1+2+3+4a	0,63	0,56	307 820	552 689 ^{c,d}
ANALYSES DE SENSIBILITÉ : SCÉNARIO INFÉRIEUR				
1+3	0,70	0,61	309 294	504 958
ANALYSES DE SENSIBILITÉ : SCÉNARIO SUPÉRIEUR				
1+2+3+4b	0,63	0,40	307 820	771 811

Nuage de points

Courbe d'acceptabilité

Δ AVG : Différence d'années de vie gagnées; Δ Coût : Différence de coût; Δ QALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; AZA : Azacitidine; LMA : Leucémie myéloïde aigüe; MSSS : Ministère de la Santé et des Services sociaux; RC : Réponse complète; RCi : Réponse complète avec récupération hématologique incomplète; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental.

- a Analyse qui permet un calcul probabiliste du résultat. Elle repose sur 5 000 tirages aléatoires de valeurs tirées de lois de probabilité pour tous les paramètres de l'analyse.
- b D'autres modifications, de moindre importance, ont été apportées au scénario de base déterministe du fabricant, notamment aux coûts de certains traitements utilisés comme prémédication.
- c L'utilisation de la perspective du MSSS a un impact marginal sur les résultats.
- d Le résultat du scénario de base, selon l'approche déterministe, est de 556 525 \$/QALY gagné.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le RCUI moyen le plus vraisemblable est de 552 689 \$/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité que le ratio soit inférieur ou égal à 100 000 \$/QALY

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

gagné est nulle. Des analyses de sensibilité ont aussi été effectuées et des scénarios variant de 504 958 à 771 811 \$/QALY gagné ont été obtenus.

Pour obtenir un RCUI de 50 000 et 100 000 \$/QALY gagné, un prix de vente garanti inférieur d'environ 87 et 79 %, respectivement, doit être présumé.

Aussi, compte tenu de l'évolution de l'arsenal thérapeutique de la LMA, avec la disponibilité de certains traitements tels que l'association de daunorubicine et de cytarabine liposomale, la midostaurine ou encore le GO, l'efficacité de l'azacitidine orale à la suite de ces traitements ne peut être évaluée, en l'absence de données spécifiques à ces contextes.

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

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant a soumis une analyse visant à évaluer l'incidence budgétaire de l'inscription sur les listes de l'azacitidine orale pour le traitement d'entretien des adultes atteints de LMA qui ont obtenu une RC ou RCi après un traitement d'induction avec ou sans traitement de consolidation, et qui ne sont pas admissibles à une GCSH. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques ainsi que des écrits scientifiques. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Valeurs (valeurs alternatives)	
	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Incidence annuelle de la leucémie myéloïde aigüe au Québec	4,4 : 100 000 personnes	3,9 : 100 000 personnes
Proportion de patients recevant une chimiothérapie d'induction intensive en première intention	■ %	50 %
Proportion de patients atteignant une RC/RCi à la suite d'une chimiothérapie d'induction intensive	■ %	65 % (±15 %)
Proportion de patients non admissibles à une GCSH parmi ceux ayant atteint une RC/RCi	■ %	30 % (±15 %)
Proportion de personnes assurées par le régime public d'assurance médicaments	■ %	79,3 %
Nombre annuel cumulatif de personnes nouvellement admissibles au traitement (sur 3 ans)	■, ■ et ■	26, 27 et 27
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché de l'azacitidine orale (sur 3 ans)	■, ■ et ■ %	70, 80 et 90 % (±15 %)
Principale provenance de ces parts de marché	Surveillance active	Surveillance active
COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT		
Intégration des patients dans l'analyse	Au premier jour de l'année	Progressivement
Coût moyen par personne traitée par l'azacitidine orale	■ \$	348 327 \$

GCSH : Greffe de cellules souches hématopoïétiques; RC : Réponse complète; RCi : Réponse complète avec récupération hématologique incomplète.

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

Selon le fabricant, le traitement de ■ patients engendrait une incidence budgétaire sur trois ans de ■ \$ pour la RAMQ.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la structure du modèle du fabricant permet de dériver adéquatement l'impact budgétaire attendu pour la population ciblée par l'indication, à la lumière des hypothèses formulées quant au nombre de patients admissibles au traitement et au choix du comparateur. Néanmoins, il ne peut adhérer à l'ensemble des hypothèses formulées et a apporté quelques modifications. Celles présentées plus bas ont le plus d'effet sur les résultats :

- Proportion de patients atteignant une RC/RCi à la suite d'une chimiothérapie d'induction intensive : Le fabricant a supposé que ■ % l'atteindraient. Or, en considérant que l'âge médian des patients lors du diagnostic de LMA varie de 65 à 71 ans, selon l'avis des experts consultés, cette proportion semble trop élevée. Cela s'explique notamment par le fait que la réponse au traitement serait influencée négativement en fonction de l'âge du patient en raison, par exemple, d'un risque plus élevé de coexistence d'autres affections (Döhner 2010, Döhner 2015, Dombret 2016). Par conséquent, cette proportion a été revue à la baisse par l'INESSS et représente plutôt ce qui est observé dans la documentation scientifique (NCCN, Döhner). Cette modification diminue le nombre de patients à traiter ainsi que l'impact budgétaire.
- Proportion de patients non admissibles à une GCSH parmi ceux ayant atteint une RC/RCi : En se basant sur des données d'ONCO CAPPs datant de 2018, le fabricant estime que ■ % des patients n'y seraient pas admissibles. Selon les experts consultés par l'INESSS, bien que l'approche du fabricant soit conservatrice, une plus petite proportion de patients que celle qu'il a mise de l'avant ne serait pas admissible à la GSCH. En effet, en 2021, le recours à la greffe chez cette population est plus fréquent au Québec grâce à l'évolution de la pratique, ce qui correspond à environ 70 % des patients. Cette modification diminue le nombre de patients à traiter ainsi que l'impact budgétaire.
- Parts de marché de l'azacitidine orale : Selon l'analyse du fabricant, l'azacitidine orale s'approprierait jusqu'à ■ % du marché au terme des trois années suivant son inscription. De l'avis des experts consultés par l'INESSS, l'incorporation du produit dans la pratique devrait se faire de manière plus rapide et plus importante. Considérant les données cliniques très intéressantes, le profil d'innocuité acceptable et le fait qu'aucune alternative n'est disponible pour ces patients en traitement d'entretien, il est attendu que la grande majorité recevrait l'azacitidine orale. Cette modification augmente le nombre attendu de patients traités par l'azacitidine orale.
- Coût moyen par personne traitée : Le fabricant l'estime à partir de la durée médiane de traitement observée au sein de l'étude QUAZAR AML-001. L'INESSS l'évalue plutôt à l'aide de la durée moyenne sur trois ans de la SSR, dérivée du modèle pharmacoéconomique. Cette modification augmente le coût moyen par personne et, ainsi, l'impact budgétaire.

Par ailleurs, deux limites à la présente analyse d'impact budgétaire sont à relever; elles découlent du manque d'information suffisamment probante au regard de la proportion à retenir. Dans un premier temps, les patients ayant un risque cytogénétique favorable n'ont pas pu être exclus de l'analyse. L'impact budgétaire serait ainsi légèrement surestimé. Ensuite, l'INESSS n'a pas inclus dans son analyse les patients ayant atteint une RC/RCi après une récurrence. Toutefois, selon les experts consultés, cela représente une faible proportion de patients et l'inclusion de ces patients aurait pour effet de marginalement augmenter l'impact budgétaire.

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

Impacts budgétaires de l'inscription d'Onureg^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement d'entretien de la LMA, chez les adultes qui ont obtenu une RC ou RCi après un traitement d'induction avec ou sans traitement de consolidation, et qui ne sont pas admissibles à une GCSH (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ ^{a,b}	1 977 488 \$	4 378 909 \$	5 782 892 \$	12 139 289 \$
Nombre de personnes	18	30	37	63 ^c
IMPACT NET^d				
RAMQ	1 983 253 \$	4 391 674 \$	5 799 750 \$	12 174 677 \$
Analyses de sensibilité déterministes	Scénario inférieur ^e			7 440 080 \$
	Scénario supérieur ^f			18 938 386 \$

GCSH : Greffe de cellules souches hématopoïétiques; LMA : Leucémie myéloïde aigüe; RC : Réponse complète; RCi : Rémission complète avec rétablissement hématologique incomplet.

- 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 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 d'une réduction de 15 % de la proportion de patients atteignant une RC/RCi à la suite d'une chimiothérapie d'induction intensive (55,25 % plutôt que 65 %), de la proportion de ceux non admissibles à une GCSH (25,5 % plutôt que 30 %) et des parts de marché de l'azacitidine orale (59,5, 68 et 76,5 % sur 3 ans).
- f Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation de 15 % de la proportion de patients atteignant une RC/RCi à la suite d'une chimiothérapie d'induction intensive (pour atteindre 74,75 %), de la proportion de ceux non admissibles à une GCSH (34,5 %) et des parts de marché (80,5, 92 et 100 % sur 3 ans).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts de 12,2 M\$ pourraient s'ajouter sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant l'inscription de l'azacitidine orale. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 63 patients seraient traités.

À partir de l'analyse pharmacoéconomique, il a été établi qu'un prix de vente garanti inférieur de 87 et 79 % permettrait d'atteindre un RCU de 50 000 et 100 000 \$/QALY gagné, respectivement. Lorsque ces pourcentages sont appliqués aux estimations budgétaires, il appert que des coûts additionnels respectifs de l'ordre de 1,6 et 2,6 M\$ seraient plutôt présumés sur le budget de la RAMQ.

Coût d'opportunité : Incidence budgétaire de l'inscription d'Onureg^{MC} traduite en autres ressources médicales

L'inscription de l'azacitidine orale représente un coût important pour le système de santé québécois, estimé à 12,2 M\$ pour le traitement de 63 personnes. Afin de mettre en perspective ces coûts sur trois ans et ce qu'ils représentent, voici quelques exemples comparatifs de coûts en soins de santé. Dans un contexte de ressources limitées, ce coût pourrait représenter des sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer afin de permettre l'inscription du médicament.

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

Coûts en soins de santé équivalant à 12 174 677 \$ sur trois ans		
Équivalent en nombre d'heures de soins infirmiers à domicile	83 \$/heure	146 683 heures
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	74 736 \$/place	163 places
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	75 000 \$/lit	162 lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	241 \$/jour	50 517 jours

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

- Il existe un important besoin de traitement d'entretien.
- L'ensemble des résultats d'efficacité et d'innocuité repose sur une seule étude de bonne qualité méthodologique (QUAZAR AML-001), dont les résultats d'efficacité montrent un gain de SG et de SSR en faveur de l'azacitidine orale, par rapport au placebo.
- Le profil d'innocuité de l'azacitidine comporte davantage d'effets indésirables que le placebo.

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

- Le coût d'acquisition de l'azacitidine orale, à raison d'une dose de 300 mg par jour pendant 14 jours d'un cycle de 28 jours, est de ■ \$.
- Une analyse coût-utilité, comparant l'azacitidine en comprimé à la surveillance active, a été retenue pour évaluer l'efficacité du traitement d'entretien de la LMA chez les patients qui ont obtenu une RC/RCi après un traitement d'induction avec ou sans traitement de consolidation, et qui ne sont pas admissibles à une GCSH. Le RCUI moyen le plus vraisemblable est de 552 689 \$/QALY gagné et varie, principalement en raison du choix de l'horizon temporel et des valeurs d'utilité, de 504 958 à 771 811 \$/QALY gagné.

Fardeau budgétaire

- Des coûts de 12,2 M\$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ dans les trois premières années suivant l'inscription de l'azacitidine orale. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 63 patients recevraient le traitement sur cette période.

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 Onureg^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement d'entretien des adultes atteints de leucémie myéloïde aigüe (LMA) qui ont obtenu une rémission complète (RC) ou rémission complète avec rétablissement hématologique incomplet (RCi) après un traitement d'induction intensif avec ou sans traitement de consolidation, et qui ne sont pas admissibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH).

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

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

Motifs de la position unanime

- L'azacitidine orale améliore de façon statistiquement et cliniquement significative la survie globale et la survie sans récurrence des patients par rapport au placebo.
- Il paraît plausible que les patients âgés de moins de 55 ans, ceux en RC/RCi après une récurrence et ceux pour qui plus de quatre mois se sont écoulés depuis l'obtention de la RC/RCi bénéficient du traitement d'entretien. Puisque la prise en charge de la LMA a changé depuis la conduite de l'étude, il paraît raisonnable de ne pas priver du traitement d'entretien les patients qui ont reçu l'association de daunorubicine et de cytarabine liposomale, la midostaurine ou le gemtuzumab ozogamicine en traitement d'induction ou de consolidation.
- Bien que l'azacitidine orale soit associée à une toxicité plus importante que celle du placebo, elle est jugée acceptable compte tenu des bénéfices additionnels démontrés. De plus, ce traitement d'entretien ne semble pas détériorer la qualité de vie des patients.
- L'azacitidine orale constitue une nouvelle option thérapeutique pour le traitement d'entretien des patients atteints d'une LMA qui ont obtenu une RC/RCi après un traitement d'induction intensif avec ou sans traitement de consolidation, et qui ne sont pas admissibles à une GCSH. Ce traitement comblerait un besoin de santé jugé important.
- Comparativement à la surveillance active (laquelle correspond au placebo de l'étude QUAZAR AML-001), le ratio coût-utilité incrémental de l'azacitidine orale est jugé très élevé. Ses coûts additionnels importants (308 000 \$) ne peuvent être justifiés par les bienfaits cliniques qu'il apporte (gain de 0,56 QALY), ce qui en fait une stratégie de traitement non efficiente.
- Son usage engendrerait des coûts de l'ordre de 12,2 M\$ sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement de l'azacitidine orale pour le traitement d'entretien de la LMA 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.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et coll.** The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127(20):2391-405.
- **Brenner DR, Weir HK, Demers AA, et coll.** Projected estimates of cancer in Canada in 2020. *CMAJ* 2020;192(9):E199-E205.
- **Castaigne S, Pautas C, Terré C, et coll.** Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2012;379(9825):1508-16.
- **Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, et coll.** Revised recommendations of the International Working Group for diagnosis, standardization of response criteria, treatment outcomes, and reporting standards for therapeutic trials in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2003;21(24):4642-9.
- **Comité consultatif de la Société canadienne du cancer.** Statistiques canadiennes sur le cancer 2019. Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer; 2019. cancer.ca/Statistiques-cancer-Canada-2019-FR

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 Kouchkovsky I, Abdul-Hay M.** Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update. *Blood Cancer J* 2016;6(7):e441.
- **Dennis M, Russell N, Hills RK, et coll.** Vosaroxin and vosaroxin plus low-dose Ara-C (LDAC) vs low-dose Ara-C alone in older patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2015;125(19):2923-32.
- **Döhner H, Estey EH, Amadori S, et coll.** Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2010;115(3):453-74.
- **Döhner H, Estey E, Grimwade D, et coll.** Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017;129(4):424-47.
- **Döhner H, Wei A, Roboz G, et coll.** Survival outcomes from the QUAZAR AML-001 trial with oral azacitidine for patients with acute myeloid leukemia in remission by NPM1 and FLT3 gene mutation status at diagnosis. Présentation orale S131 au congrès de l'EHA 2021, 9 au 17 juin 2021.
- **Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD.** Acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2015;373(12):1136-52.
- **Dombret H, Gardin C.** An update of current treatments for adult acute myeloid leukemia. *Blood* 2016;127(1):53-61.
- **Guertin JR, Feeny D, Tarride JE.** Age- and sex-specific Canadian utility norms, based on the 2013–2014 Canadian community health survey. *CMAJ* 2018;190(6):E155-161.
- **Heuser M, Ofran Y, Boissel N, et coll.** Acute myeloid leukaemia in adults patients: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020;31(6):697-712.
- **Lambert J, Pautas C, Terré C, et coll.** Gemtuzumab ozogamicin for de novo acute myeloid leukemia: final efficacy and safety updates from the open-label, phase III ALFA-0701 trial. *Haematologica* 2019;104(1):113-9.
- **National Comprehensive Cancer Network.** NCCN Clinical practice guidelines in oncology –. 2021; Version 2.2021.
[Disponible à: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf)
- **Poder TG, Carrier N, Kouakou RC.** Quebec health-related quality-of-life population norms using the EQ-5D-5L: Decomposition by sociodemographic data and health problems. *Value health* 2020;23(2):251-9.
- **Showel MM, Levis M.** Advances in treating acute myeloid leukemia. *F1000Prime Rep* 2014;6(96):1-9.
- **Shysh AC, Nguyen LT, Guo M, et coll.** The incidence of acute myeloid leukemia in Calgary, Alberta, Canada: a retrospective cohort study. *BCM Public Health* 2017;18(1):94.
- **Statistique Canada.** Tableau 13-10-0111-01 Nombre et taux de nouveaux cas de cancer primitif, selon le type de cancer, le groupe d'âge et le sexe. [En ligne. Page consultée le 23 septembre 2021] <https://www150.statcan.gc.ca/t1/tbl1/fr/tv.action?pid=1310011101>
- **Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, et coll.** Midostaurin plus chemotherapy for acute myeloid leukemia with a FLT3 mutation. *N Engl J Med* 2017;377(5):454-64.
- **Wei AH, Döhner H, Pocock C, et coll.** Oral azacitidine maintenance therapy for acute myeloid leukemia in first remission. *N Engl J Med* 2020;383(26):2526-37.

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).