

## **SCSEMBLIX<sup>MC</sup>**

### ***Leucémie myéloïde chronique***

#### **Avis transmis au ministre en novembre 2022**

**Marque de commerce :** Scemblix

**Dénomination commune :** Asciminib

**Fabricant :** Novartis

**Forme :** Comprimé

**Teneurs :** 20 mg et 40 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 Scemblix<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments pour le traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique, si les conditions suivantes sont respectées.

##### **Conditions**

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

##### **Indication reconnue pour le paiement**

- ◆ en monothérapie, pour le traitement de la leucémie myéloïde chronique en phase chronique, chez les adultes :
  - qui présentent l'échec (ratio de transcrits BCR::ABL1  $\geq 1$  %) d'au moins deux inhibiteurs de la tyrosine kinase ou une intolérance sérieuse à ceux-ci;
  - et
  - dont le statut de performance selon l'ECOG est 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'une réponse hématologique complète.

L'autorisation est donnée pour une dose maximale quotidienne de 80 mg.

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

## Évaluation

*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'éthiciens et de citoyens. Il a pour mandat d'évaluer chaque médicament suivant les 5 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, sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé, de l'inscription du médicament sur la liste. Si la valeur thérapeutique n'est pas reconnue, l'INESSS n'évalue pas les autres aspects. Dans les présents travaux, un comité consultatif a été mis en place. Constitué d'oncologues, d'hémato-oncologues et de pharmaciens, ce comité a participé à l'appréciation des données afin de les contextualiser dans la pratique québécoise et permettre l'évaluation du produit par le CSEMI. L'appréciation de la valeur globale tient compte des résultats obtenus grâce à diverses approches scientifiques et méthodologiques, telles la documentation scientifique, l'expérience et l'expertise des professionnels de la santé et autres experts, ainsi que l'expérience vécue des patientes ou de leurs proches aidants.*

### DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'asciminib est un inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK), qui cible la protéine de fusion BCR::ABL1 impliquée dans la pathogenèse de la LMC. Contrairement aux autres ITK, qui ciblent tous l'adénosine triphosphate (ATP) d'ABL1, l'asciminib est le 1<sup>er</sup> agent qui agit précisément sur la poche myristoylée d'ABL1 (STAMP), ce qui permet l'auto-inhibition spécifique de l'activité kinase de BCR::ABL1. Il pourrait avoir un effet lorsque certaines mutations qui confèrent une résistance aux autres ITK sont présentes, par exemple la mutation T315I (Réa 2021, Schoepfer 2018). Il s'administre par voie orale et il est indiqué chez les « adultes atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique (PC) et porteurs du chromosome Philadelphie (Ph+), ayant déjà été traités par au moins deux inhibiteurs de la tyrosine kinase ».

### CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la 1<sup>re</sup> évaluation de Scemblix<sup>MC</sup> par l'INESSS. Cette évaluation est 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. Il est à noter qu'à la demande du fabricant, l'appréciation de Scemblix<sup>MC</sup> chez les patients porteurs d'une mutation T315I est exclue de la présente évaluation. La dose du médicament est plus élevée dans cette situation.

### VALEUR THÉRAPEUTIQUE

#### Contexte de la maladie

Chez l'adulte, la LMC représente environ 15 % de toutes les formes de leucémies (Société américaine du cancer 2022). En 2018, selon les données consultables les plus récentes, 595 Canadiens ont reçu un diagnostic de LMC et 132 en sont décédés (Statistique Canada 2022). L'âge moyen d'un patient atteint de LMC est estimé à 65 ans, et l'incidence de la maladie augmente avec l'âge. La LMC touche davantage les hommes que les femmes (SCC 2022). L'évolution de la LMC comporte 3 phases. La phase chronique est considérée comme indolente. Les phases accélérée et blastique sont considérées comme des phases avancées de la maladie et sont associées à une espérance de vie réduite (Chereda 2015, Kurzrock 2003). La majorité des LMC sont diagnostiquées pendant la phase chronique, et la plupart des patients sont

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).

alors asymptomatiques (Chereda). Au Canada, la survie nette après 5 ans pour la LMC est estimée à 58 % (SCC 2021).

La LMC découle d'une anomalie génétique acquise (Chereda). Les cellules du sang et de la moelle osseuse sont caractérisées par la présence du gène de fusion BCR::ABL1 sur un chromosome nommé « de Philadelphie » (Chereda, NCCN 2022, Kurzrock, Cortes 2021). Celui-ci résulte de la translocation de segments entre les chromosomes 9 et 22, qui cause une fusion entre la portion 5' du gène *BCR* et la portion 3' du gène *ABL1* et mène à la création d'un nouvel oncogène constitutivement actif, la protéine à activité tyrosine kinase BCR-ABL1. Le cours de la maladie est influencé par la présence de cet oncogène (Chereda, Kurzrock, Cortes). Une réduction de ses transcrits peut être obtenue grâce à l'utilisation d'ITK et la réponse moléculaire est utilisée pour suivre l'efficacité de ces médicaments. Une cible  $\leq 1\%$ , ou préférentiellement  $\leq 0,1\%$  (soit une réponse moléculaire majeure [RMM]), est généralement recherchée. En effet, l'obtention d'un ratio de transcrits BCR::ABL1  $\leq 1\%$  dans les 6 mois après l'amorce d'un ITK serait associée à une meilleure survie globale à 5 ans, tandis que la RMM pourrait corrélérer avec une réponse cytogénétique complète (RCyC) durable et une bonne survie sans événement (Smith 2020). Advenant une incapacité à atteindre une réponse moléculaire satisfaisante, une réponse hématologique complète est souhaitée, car elle reflète la normalisation des cellules sanguines et l'absence de cellules myéloïdes immatures dans le sang périphérique (NCCN).

Le traitement de la LMC repose sur l'usage d'ITK. Trois agents de cette classe pharmacologique sont inscrits sur les listes des médicaments, soit l'imatinib (Gleevec<sup>MC</sup> et versions génériques), ITK de 1<sup>re</sup> génération, ainsi que le nilotinib (Tasigna<sup>MC</sup>) et le dasatinib (Sprycel<sup>MC</sup> et versions génériques), ITK de 2<sup>e</sup> génération. Le standard de soins en 3<sup>e</sup> intention ou plus n'est pas bien défini (Hochhaus 2020a, NCCN, Hochhaus 2017, Smith). En cas de résistance ou d'intolérance aux ITK de 2<sup>e</sup> intention, les autres ITK peuvent être utilisés (NCCN, Hochhaus 2017). Le choix des traitements dépend des ITK reçus antérieurement, des comorbidités du patient, des profils de mutation si connus, des interactions médicamenteuses et des problèmes d'observance (Jabbour 2020, Garcia-Gutierrez 2019a). Au Québec, le dasatinib et le nilotinib sont les agents les plus prescrits en 3<sup>e</sup> intention. Les données appuyant leur utilisation à ce stade de la maladie sont toutefois de faible qualité (Bosi 2019, Garg 2009, Giles 2010, Ibrahim 2010, Ribeiro 2015, Russo Rossi 2013).

La valeur thérapeutique du bosutinib (Bosulif<sup>MC</sup>), autre ITK de 2<sup>e</sup> génération, n'a pas été reconnue par l'INESSS ([INESSS 2014](#)). Il peut dans certains cas être remboursé par la mesure du patient d'exception, notamment en 3<sup>e</sup> intention, pour des patients qui présentent des contre-indications aux agents inscrits sur les listes ou ayant déjà été exposés aux 2 ITK de 2<sup>e</sup> génération offerts. Finalement, le ponatinib (Iclusig<sup>MC</sup>), ITK de 3<sup>e</sup> génération, n'est pas inscrit sur les listes, bien que la valeur thérapeutique ait été reconnue pour certaines situations ([INESSS 2016](#)). Il est associé à une toxicité cardiovasculaire importante (Hochhaus 2020a). Il peut être remboursé par la mesure du patient d'exception pour certains patients ciblés multirésistants, présentant une mutation T315I ou dont la maladie se transforme en phase avancée.

### Besoin de santé

Le traitement de la LMC vise un contrôle de la maladie afin de réduire le risque de transformation en phases accélérée ou blastique, qui sont associées à une mortalité supérieure. Une réponse moléculaire majeure est recherchée, puisque le risque de la perdre est faible une fois celle-ci atteinte

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).

(Hochhaus 2020a). Selon les experts consultés, l'atteinte d'une réponse moins profonde comme la réponse hématologique complète est acceptable en 3<sup>e</sup> intention, car elle permet de contrôler la maladie, de procurer une survie globale (SG) plus longue et de maintenir une bonne qualité de vie. Atteindre une RMM est moins prioritaire, selon eux. Le traitement doit également être bien toléré, puisqu'il peut s'étendre sur plusieurs années. Le profil d'innocuité est par ailleurs le principal facteur pouvant affecter la qualité de vie des patients. À cette intention de traitement, aucun standard de soins n'est établi. Peu d'options sont inscrites sur les listes des médicaments. Ainsi, il existe un besoin de nouveaux traitements au mécanisme d'action différent, d'efficacité supérieure, notamment pour les patients dont la maladie est résistante, et au profil d'innocuité distinct et favorable, afin d'élargir l'arsenal des options offertes.

### **Analyse des données**

Parmi les publications analysées, l'étude ASCSEMBL (Réa 2021) est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Deux mises à jour (Mauro 2021, Réa 2022) ont également été considérées. De plus, l'INESSS a apprécié une comparaison indirecte ajustée par appariement non publiée, soumise par le fabricant.

#### Étude ASCSEMBL

Il s'agit d'un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et sans insu, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'asciminib à celles du bosutinib. Elle a été réalisée sur 233 patients ayant eu un diagnostic de LMC en phase chronique. Pour être admis, les patients devaient notamment avoir connu, selon des critères prédéfinis, l'échec de 2 ITK ou plus ou une intolérance à ceux-ci, avoir un ratio de BCR::ABL1 de 1 % ou plus (0,1 % ou plus dans les cas d'intolérance), ainsi qu'un statut de performance selon l'ECOG de 0 à 2. Les patients porteurs des mutations T315I ou V299L étaient exclus en raison de la résistance au bosutinib qu'elles confèrent. Un antécédent de phase accélérée ou blastique ainsi qu'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) antérieure ou planifiée figuraient aussi parmi les critères d'exclusion.

La répartition aléatoire a été effectuée selon un rapport 2:1 par stratification selon l'atteinte ou non d'une réponse cytogénétique majeure (RCyM). Les patients ont été répartis pour recevoir l'un des traitements suivants :

- Asciminib 40 mg par voie orale, 2 fois par jour, à jeun (n = 157);
- Bosutinib 500 mg par voie orale, 1 fois par jour, avec nourriture (n = 76).

La dose de bosutinib pouvait être augmentée à 600 mg par jour dans certaines conditions (n = 5). Les traitements étaient administrés jusqu'à un échec, défini selon les critères de *l'European LeukemiaNet* 2013 (Baccarani 2013), ou une toxicité inacceptable. En présence d'effets indésirables significatifs liés aux traitements, leur administration pouvait être interrompue ou les doses pouvaient être réduites. Les patients présentant un échec du bosutinib pouvaient ensuite recevoir l'asciminib, mais l'inverse n'était pas possible. Les 24 sujets qui ont reçu l'asciminib à la suite du bosutinib administré dans le cadre de cette étude étaient considérés comme non-répondants au bosutinib.

Le paramètre d'évaluation principal est la RMM à la semaine 24. Le paramètre d'évaluation secondaire clé est la RMM à la semaine 96. Afin de contrôler l'inflation du risque d'erreur de type 1 (alpha), les paramètres principal et secondaire clé ont été testés selon une approche hiérarchisée. Les principaux

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, obtenus sur la population en intention de traiter après un suivi médian de 14,9 mois (Réa 2021) et de 2,3 ans (Réa 2022), sont présentés dans le tableau suivant.

### Principaux résultats d'efficacité de l'étude ASCSEMBL (Réa 2021, Réa 2022)

Paramètres d'efficacité <sup>a</sup>	Asciminib (n = 157)	Bosutinib (n = 76)	différence (IC95 %), valeur p
<b>ANALYSE INTERMÉDIAIRE : SUIVI MÉDIAN DE 14,9 MOIS</b>			
Réponse moléculaire majeure à la semaine 24 <sup>b</sup>	25,5 %	13,2 %	12,2 % (IC95 % 2,19 à 22,30), p = 0,029 <sup>c</sup>
Réponse cytogénétique complète à la semaine 24 <sup>d</sup>	(n = 103) 40,8 %	(n = 62) 24,2 %	17,3 % (IC95 % 3,62 à 30,99)
Ratio BCR::ABL1 ≤ 1 % à la semaine 24 <sup>e</sup>	49,0 %	23,7 %	nd
Réponse moléculaire précoce à la semaine 12 <sup>f</sup>	63,1 %	43,4 %	nd
<b>MISE À JOUR DES RÉSULTATS : SUIVI MÉDIAN DE 2,3 ANS</b>			
Réponse moléculaire majeure à la semaine 96 <sup>b</sup>	37,6 %	15,8 %	21,7 % (IC95 % 10,53 à 32,95), p = 0,001 <sup>c</sup>

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; nd : Non disponible; RMM : Réponse moléculaire majeure.

- a Analyse sur la population en intention de traiter. La RMM à 24 semaines et la RMM à 96 semaines ont été testées selon une approche hiérarchisée.
- b Pourcentage de patients ayant obtenu un ratio BCR::ABL1 ≤ 0,1 %.
- c Résultat stratifié pour la réponse cytogénétique majeure. Ce résultat obtenu est statistiquement significatif.
- d Pourcentage de patients ayant atteint 0 % de métaphases du chromosome de Philadelphie. Cette analyse n'inclut que les sujets qui n'étaient pas en réponse cytogénétique complète au début de l'étude.
- e Résultat exprimé en pourcentage de patients.
- f Pourcentage de patients ayant obtenu un ratio BCR::ABL1 ≤ 10 %.

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

- Cette étude est jugée de qualité méthodologique satisfaisante. Les risques de biais de sélection, de détection et d'attrition sont considérés comme modérés. Les principaux risques de biais sont liés au processus de répartition aléatoire.
- La répartition aléatoire a été stratifiée selon un élément cliniquement pertinent, soit un facteur pronostic de la LMC.
- Le nombre de sujets inclus dans l'étude est suffisant pour apprécier les résultats du paramètre principal et du paramètre secondaire clé selon le calcul de la taille d'échantillonnage effectué au préalable.
- Des déséquilibres de plus de 5 % quant à certaines caractéristiques de base des patients sont observés (notamment sexe, ethnicité, RCyC, nombre d'ITK antérieurs et raison d'arrêt du dernier ITK). Parmi ceux-ci, certains sont susceptibles de favoriser les résultats d'efficacité du groupe recevant l'asciminib, soit la proportion supérieure de patients en RCyC au début de l'étude, ainsi que le nombre médian de traitements antérieurs et la proportion de patients dont la maladie est résistante au dernier ITK, qui sont moins nombreux dans ce groupe.
- L'essai n'est pas réalisé à l'insu des sujets ni des investigateurs, ce qui pourrait influencer les paramètres d'évaluation subjectifs, tels que l'innocuité et la qualité de vie. Toutefois, le caractère

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).

objectif du paramètre principal et du paramètre secondaire clé (RMM) ainsi que leur analyse dans un laboratoire central atténuent les risques de biais de détection concernant celui-ci. Il est à noter que le profil d'innocuité caractéristique du bosutinib, notamment des effets indésirables gastro-intestinaux pouvant survenir en début de traitement, aurait pu compromettre l'insu.

- Le paramètre d'évaluation principal (RMM) est jugé adéquat dans le contexte de la LMC en phase chronique.
- Le plan statistique est adéquat pour apprécier les paramètres d'évaluation qui sont considérés comme cliniquement importants.
- Dans la 1<sup>re</sup> analyse intermédiaire, la durée du suivi est insuffisante pour évaluer le paramètre secondaire clé, la survie sans progression (SSP), la SG et l'innocuité à long terme. Toutefois, des mises à jour des résultats sont publiées.

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

- Les caractéristiques initiales des patients sont assez bien détaillées. Leur âge médian (52 ans) est inférieur à celui des patients traités en 3<sup>e</sup> intention au Québec (■ ans), selon les données d'un registre non publié soumis par le fabricant. De plus, la majorité avait un statut de performance selon l'ECOG de 0 (80,7 %). Ainsi, les résultats d'innocuité pourraient être favorisés dans les 2 groupes en raison de ces différences entre la population de l'étude et celle à traiter au Québec. La principale raison d'abandon du dernier ITK est la résistance (63,9 %), tandis que davantage de patients québécois cessent leur traitement en raison d'intolérance, selon les données du registre québécois mentionné précédemment. La prise antérieure de ponatinib chez 17,6 % des patients diffère de ce qui est observé au Québec, où l'utilisation de ce médicament demeure plus marginale. Mis à part les différences notées, les autres caractéristiques de la population étudiée sont globalement représentatives de celle à traiter au Québec à ce stade de la maladie, selon les cliniciens consultés.
- En ce qui a trait au traitement comparateur, la valeur thérapeutique du bosutinib n'a pas été reconnue par l'INESSS ([INESSS 2014](#)). Depuis la publication de cet avis, de nouvelles données cliniques ont été publiées. En effet, des études non comparatives évaluant le bosutinib comme traitement de 2<sup>e</sup> intention ou plus de la LMC en phase chronique ont été recensées (Garcia-Gutierrez 2019b, Nakaseko 2015, Hochhaus 2020b). À l'égard de ces nouvelles données, de l'avis des cliniciens consultés et des données de l'étude BFORE qui compare son efficacité et son innocuité à celles de l'imatinib (Cortes 2018, Brümmendorf 2022) pour le traitement de 1<sup>re</sup> intention, le bosutinib est jugé comme étant un comparateur adéquat pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'asciminib en 3<sup>e</sup> intention ou plus. Toutefois, dans le contexte québécois, le nilotinib et le dasatinib sont les 2 ITK les plus utilisés en 3<sup>e</sup> intention. Ceux-ci auraient donc été des comparateurs plus pertinents.

Après un suivi médian de 14,9 mois, les résultats démontrent que l'asciminib a permis d'atteindre une RMM à 24 semaines chez 12,2 % plus de patients, comparativement au bosutinib. L'ampleur de l'effet observée est supérieure à plus long terme. À la mise à jour des données après un suivi médian de 2,3 ans, 21,7 % plus de patients obtiennent une RMM à 96 semaines avec l'asciminib. Ces différences sont statistiquement significatives et jugées cliniquement significatives. Les analyses prédéfinies par sous-groupes témoignent d'un bénéfice en faveur de l'asciminib pour la RMM à 24 et à 96 semaines, indépendamment de la RCyM initiale, de la raison d'arrêt du dernier ITK ainsi que du nombre de traitements préalables reçus, notamment. Une analyse multivariée réalisée pour la RMM à 24 semaines

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

appuie ces analyses de sous-groupes. De plus, une analyse de sensibilité considérant la RMM à 16 et 36 semaines pour supposer l'effet de la RMM à 24 semaines en cas de données manquantes à cette date a été réalisée et confirme les résultats de l'analyse principale.

Plusieurs paramètres sont exploratoires dans cette étude. Parmi ceux-ci, l'évaluation de la réponse selon d'autres critères, notamment la réponse cytogénétique complète, la réponse moléculaire précoce, le ratio de transcrits BCR::ABL1 inférieur ou égal à 1 et 0,0032 %, montre un bénéfice en faveur de l'asciminib. Les résultats indiquent également que le pourcentage de patients sans échec du traitement à 12 mois semble à l'avantage de l'asciminib (57,7 % contre 25,0 %) (Mauro 2021). En ce qui a trait à la SSP, soit la progression en phase accélérée ou blastique ou le décès, et à la SG, les données étaient immatures au moment de la 1<sup>re</sup> analyse. À la 1<sup>re</sup> mise à jour des résultats, les proportions de sujets qui ont eu un événement de SSP demeurent faibles dans les 2 groupes (événements de progression : ■ et ■ %, respectivement, pour l'asciminib et le bosutinib, décès : ■ et ■ %, respectivement). Cela est attendu dans le contexte d'une maladie chronique dont l'évolution est considérée comme plutôt lente. Aucun résultat de SSP ou de SG n'est publié après un suivi médian de 2,3 ans.

### *Innocuité*

En ce qui a trait à l'innocuité, des effets indésirables de grade 3 ou plus sont survenus chez 50,6 % des patients exposés à l'asciminib et 60,5 % de ceux recevant le bosutinib. Les plus fréquents étaient la thrombopénie (21,8 %), la neutropénie (17,9 %) et l'hypertension (5,8 %) avec l'asciminib. Quant au bosutinib, la neutropénie (14,5 %), l'augmentation de l'ALT (14,5 %) et la diarrhée (10,5 %) étaient les plus fréquents. Les effets indésirables menant à l'arrêt définitif du traitement étaient moins fréquents avec l'asciminib qu'avec le bosutinib (5,8 % contre 21,1 %). Après un suivi médian de 2,3 ans, les effets indésirables les plus fréquents (tous grades et grades 3 ou plus) sont en cohérence avec ceux rapportés dans l'analyse initiale. Les effets indésirables menant à l'arrêt du traitement demeurent inférieurs avec l'asciminib (7,7 % contre 26,3 %). Ces résultats suggèrent que la survenue des effets indésirables est principalement dans les 1<sup>ers</sup> mois de traitement et sont rassurants quant à l'innocuité à moyen terme. Les effets indésirables cardiovasculaires, qui peuvent être problématiques avec d'autres ITK, sont survenus chez 3,2 et 1,3 % des patients exposés à l'asciminib et au bosutinib, respectivement. Au moment de la mise à jour la plus récente, leur incidence ajustée selon l'exposition est supérieure avec l'asciminib qu'avec le bosutinib (3,0 et 1,4/100 patients-année, respectivement). La prudence demeure de mise. Somme toute, bien qu'une incertitude demeure quant à l'innocuité au-delà du suivi médian de 2,3 ans dans un contexte de maladie chronique, la toxicité de l'asciminib semble acceptable et globalement plus favorable que celle du bosutinib. La majorité des effets indésirables observés peuvent être pris en charge, notamment par une interruption temporaire du traitement ou une réduction de la dose, ce qui en réduit la gravité et la fréquence.

### *Qualité de vie*

Une analyse exploratoire de la qualité de vie a été effectuée dans le cadre de l'étude ASCSEMBL. Celle-ci a été mesurée à l'aide de plusieurs questionnaires, soit : *EuroQoL Group 5-Dimension 5-Level* (EQ-5D-5L), *Patients'global impression of change* (PGIC), *MD Anderson Symptom Inventory* (MDASI) et *Work productivity and activity impairment* (WPAI), les 2 derniers étant spécifiques à la LMC. Ils sont tous validés, à l'exception du PGIC. À la semaine 24, l'observance au questionnaire WPAI-CML différait de plus de 5 % entre les groupes (■ % pour le groupe asciminib et ■ % pour le groupe bosutinib). L'observance des 2 groupes était similaire pour les autres questionnaires : celle-ci variait de ■ à ■ %.

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

Les résultats, issus du rapport d'étude clinique, tendent tous en faveur de l'asciminib. Toutefois, aucune significativité statistique ou différence clinique n'a été atteinte. Ainsi, le traitement par asciminib ne semble pas avoir d'effet préjudiciable sur la qualité de vie des patients, comparativement au traitement par le bosutinib. La portée de ces résultats est cependant limitée en raison du devis ouvert de l'étude et de l'analyse exploratoire.

### Comparaison indirecte

Le fabricant a soumis une comparaison indirecte ajustée par appariement à l'aide d'un score de propension. Elle a pour but de comparer l'efficacité de l'asciminib à celle du nilotinib, du dasatinib, du ponatinib et de l'omacetaxine (non commercialisé au Canada) chez les patients atteints de LMC en phase chronique qui ont reçu au moins 2 ITK. Les données cliniques concernant l'asciminib ont été obtenues dans le cadre de l'étude ASCSEMBL. Celles des comparateurs sont issues de différentes études prospectives ou rétrospectives, toutes non comparatives. Pour cette évaluation, les comparateurs les plus pertinents retenus sont le nilotinib et le dasatinib.

Plusieurs limites méthodologiques ont été relevées lors de l'analyse de cette comparaison :

- Cette comparaison indirecte est non ancrée, c'est-à-dire qu'il y a absence de comparateur commun. Ce devis engendre de nombreux biais, puisqu'il repose sur l'hypothèse selon laquelle tous les facteurs pronostiques et les modificateurs d'effet sont pris en compte, ce qui n'est pas nécessairement le cas pour cette comparaison indirecte.
- Les études incluses pour les comparateurs retenus sont de faible qualité méthodologique et incluent de petits nombres de sujets. Celles-ci ont des devis ainsi que des suivis médians différents, ce qui limite la comparaison avec les résultats de l'étude ASCSEMBL. Les devis des études incluses pour les comparateurs étaient insuffisamment détaillés. Plusieurs informations étaient manquantes, concernant entre autres les doses des traitements utilisés ainsi que les méthodes et les moments d'évaluation des paramètres d'efficacité.
- Bien que les variables choisies étaient pertinentes, leur nombre pour procéder aux ajustements des populations est faible. Les populations comparées étaient hétérogènes, même après appariements. De plus, après ces derniers, l'attrition était supérieure à 50 % pour les comparateurs d'intérêt, ce qui est jugé très élevé.
- Aucune mesure d'association, tel un rapport des risques instantanés, n'est rapportée pour la comparaison du temps écoulé avant l'arrêt du traitement entre l'asciminib et les comparateurs retenus. Par conséquent, les résultats de la comparaison indirecte ne peuvent être appréciés avec justesse pour ce paramètre.

Chacune de ces limites pourrait avoir une incidence importante sur les estimations. En raison de celles-ci, les conclusions de cette comparaison indirecte ne sont pas retenues.

### **Perspective du patient**

Au cours de l'évaluation de l'asciminib, l'INESSS a reçu une communication de la Société de leucémie et lymphome du Canada, organisme ayant entre autres comme mandat de soutenir les patients atteints d'un cancer hématologique, de promouvoir leurs intérêts et d'améliorer l'accès à de nouveaux traitements. Cette communication fait état d'un sondage en ligne mené de façon anonyme auprès de patients atteints de LMC, entre novembre 2021 et janvier 2022. Les patients pouvaient y répondre par le biais des réseaux sociaux ou de leur médecin traitant. Au total, 16 personnes, dont la majorité (69 %)

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).

était âgée de 55 ans ou plus, ont répondu au sondage. Parmi celles-ci, 11 ont reçu de l'asciminib et 10 ont pu confirmer être en phase chronique de la LMC.

Les répondants témoignent de l'effet délétère de la LMC sur leur qualité de vie, notamment sur leur niveau d'activité, leur santé mentale et leur capacité à travailler. Elle a plusieurs conséquences psychologiques et sociales, en particulier du stress, de l'anxiété, de l'inquiétude, de la difficulté à dormir, la perte du désir sexuel et des difficultés financières. En général, les patients ayant répondu au sondage ont reçu plusieurs traitements antérieurs pour leur LMC, 9 d'entre eux mentionnant avoir reçu 2 ITK ou plus. Les effets indésirables qu'ils rapportent avoir vécus lors de la prise d'ITK sont des problèmes cardiaques, des céphalées, un syndrome pseudogrippal, des éruptions cutanées, des épanchements pleuraux et une élévation des enzymes hépatiques. Les effets qu'ils considéraient comme les plus préjudiciables à la qualité de vie sont la fatigue, les crampes ou les douleurs musculaires et les éruptions cutanées. Les résultats du sondage indiquent que les éléments les plus importants à considérer pour un nouveau traitement sont l'amélioration de la qualité de vie et la réduction de la gravité des effets indésirables, qui ne doivent pas être minimisés par l'équipe traitante. L'amélioration de la SG figure parmi ceux qui ont été jugés les moins prioritaires.

La plupart des patients qui ont reçu l'asciminib disent avoir bien toléré cet agent. Les effets indésirables plus incommodes qui ont été rapportés sont la fatigue, les nausées et les vomissements, les douleurs musculosquelettiques et les éruptions cutanées. La majorité considère que le médicament a eu un impact positif sur la capacité à effectuer les activités quotidiennes et le recommanderait à d'autres patients s'il était indiqué dans leur situation.

### **Perspective du clinicien**

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu la communication d'un clinicien. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent aussi de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Les cliniciens considèrent que l'asciminib pourrait combler un besoin de santé en raison de son mécanisme d'action différent et des résultats convaincants de l'étude ASCEMBL. En effet, dans cette étude, qui est jugée satisfaisante, il a été démontré que ce médicament est plus efficace et globalement mieux toléré qu'un ITK de 2<sup>e</sup> génération, soit le bosutinib. Toutefois, il demeure que les effets indésirables cardiovasculaires, plus fréquents avec l'asciminib qu'avec le bosutinib, constituent un élément qui incite à la prudence. Des cliniciens mentionnent à ce sujet qu'il est rassurant que ce médicament soit destiné à une population restreinte, soit celle multitraitee. L'asciminib pourrait prendre une place importante dans le traitement de 3<sup>e</sup> intention ou plus de la LMC en phase chronique chez les patients réfractaires aux ITK de 2<sup>e</sup> génération qui sont inscrits sur les listes. Il pourrait également répondre au besoin de santé des patients intolérants à d'autres ITK inscrits sur les listes des médicaments, ou qui présentent des contre-indications empêchant leur utilisation. Chaque ITK a ses particularités (effets indésirables, contre-indications, interactions médicamenteuses, nombre de prises par jour, administration avec ou sans nourriture). Les cliniciens qui traitent des patients atteints de LMC par l'asciminib considèrent que les résultats de l'étude sont cohérents avec ce qu'ils observent dans leur pratique clinique; ils rapportent que ce médicament procure une réponse clinique d'ampleur importante chez les patients réfractaires et que la tolérance est bonne. Le profil d'innocuité favorable de l'asciminib, comparativement à celui du bosutinib, est rassurant quant à l'impact possible sur la qualité de vie. Ainsi,

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 ratio risque/bénéfice apparaît favorable. Somme toute, les cliniciens mentionnent que l'asciminib pourrait représenter une option pour l'ensemble des patients correspondant au profil de ceux inclus dans l'étude ASCEMBL et n'identifient pas de sous-groupe de patients chez qui ce médicament ne pourrait pas être une option. L'ajout de l'asciminib sur les listes des médicaments pourrait retarder le recours au ponatinib à une intention ultérieure, ce qu'ils considèrent comme souhaitable. En effet, bien que cet ITK de 3<sup>e</sup> génération soit jugé très efficace, notamment chez les patients multirésistants ou porteurs de la mutation T315I, son profil d'innocuité est moins favorable que celui des autres ITK.

Par ailleurs, en dépit de l'absence de données probantes à cet effet, le bosutinib, comparateur de l'étude ASCEMBL, aurait une efficacité comparable aux autres ITK de 2<sup>e</sup> génération (dasatinib et nilotinib) qui sont inscrits sur les listes des médicaments, selon les cliniciens consultés. En pratique clinique, le bosutinib est utilisé en 3<sup>e</sup> intention ou plus lorsque les patients ont des contre-indications aux options inscrites sur les listes ou lorsque les options possibles ont été essayées. Son efficacité serait meilleure chez les patients intolérants à d'autres ITK que chez ceux qui sont résistants, ce qui est également attendu avec les autres ITK de 2<sup>e</sup> génération. Quant à l'innocuité, outre les diarrhées parfois importantes qui peuvent survenir en début de traitement, le bosutinib semble mieux toléré que le dasatinib et le nilotinib aux yeux des cliniciens, notamment en raison du risque cardiovasculaire, qui paraît moindre.

### **Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique**

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

- La LMC est un type de leucémie relativement rare. L'âge moyen au diagnostic d'un patient atteint de LMC est estimé à 65 ans. Dans la majorité des cas, elle est diagnostiquée au cours de sa phase chronique. Sans traitement efficace, elle risque de se transformer en phases accélérée ou blastique, qui sont associées à un taux de mortalité supérieur.
- Le traitement de la LMC repose sur l'usage d'ITK. En l'absence de recommandations claires pour le traitement de 3<sup>e</sup> intention ou plus, le choix d'un ITK repose sur les caractéristiques suivantes : tolérance, réponse et observance aux traitements antérieurs, profil mutationnel (lorsque connu), interactions médicamenteuses et comorbidités.
- Au Québec, 3 ITK sont inscrits sur les listes des médicaments (imatinib, dasatinib, nilotinib).
- Il existe un besoin de traitements plus efficaces et au mécanisme d'action différent, qui permettraient l'atteinte de la réponse souhaitée et l'individualisation du traitement quant aux effets indésirables potentiels.
- Les résultats d'efficacité et d'innocuité proviennent de l'étude ASCEMBL; une étude de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire, avec comparateur et à devis ouvert. Cette étude compare l'asciminib au bosutinib, ITK de 2<sup>e</sup> génération. Malgré certaines limites à la validité interne (notamment des différences entre les groupes malgré la répartition aléatoire) et la validité externe (notamment l'âge des patients dans l'étude), elle est considérée comme satisfaisante.
- Bien que la valeur thérapeutique du bosutinib n'ait pas été reconnue par l'INESSS en 3<sup>e</sup> intention ou plus, il est jugé adéquat comme comparateur en raison de nouvelles données publiées à différentes intentions de traitement, et de l'expérience favorable des cliniciens avec ce médicament. Des incertitudes persistent, puisqu'aucune étude ne compare directement le

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

bosutinib aux ITK de 2<sup>e</sup> génération remboursés, soit le nilotinib ou le dasatinib, qui demeurent les agents les plus utilisés en 3<sup>e</sup> intention au Québec en raison de leur accessibilité.

- Comparativement au bosutinib, une plus grande proportion de sujets a atteint une RMM dans le groupe recevant l'asciminib, avec une différence statistiquement significative de 12,2 % à 24 semaines. L'INESSS considère cette différence comme cliniquement significative. La différence entre les 2 groupes à 96 semaines est de 21,7 %. Les RMM obtenues sont durables.
- La possibilité de développer des mutations de résistance à l'asciminib, tout comme pour les autres ITK, soulève une incertitude quant à son efficacité à long terme.
- Après un suivi médian de 14,9 mois, les résultats d'innocuité ont montré une incidence d'effets indésirables de grade 3 ou plus inférieure avec l'asciminib (50,6 % contre 60,5 %). Les principales toxicités étaient hématologiques. Les abandons de traitement en raison de toxicités étaient moindres avec l'asciminib (5,8 % contre 21,1 %). Une incertitude demeure quant à l'innocuité à long terme de l'asciminib au-delà du suivi médian de 2,3 ans, notamment quant aux effets cardiovasculaires.
- Les résultats concernant la qualité de vie sont exploratoires et leur appréciation est incertaine en raison du devis ouvert de l'étude.
- La comparaison indirecte soumise par le fabricant afin de comparer l'asciminib aux comparateurs d'intérêt n'a pas été retenue pour l'évaluation, en raison de nombreuses limites méthodologiques.
- Les cliniciens consultés jugent que l'ajout de l'asciminib sur les listes modifierait la prise en charge de la LMC. L'efficacité supérieure de l'asciminib comparativement à celle du bosutinib d'après les résultats de l'étude ASCEMBL ainsi que son mécanisme d'action novateur en feraient une option intéressante pour les patients résistants aux molécules actuellement inscrites sur les listes, et préférable au ponatinib qu'ils jugent plus toxique. Il s'agirait également d'une option supplémentaire pour les patients intolérants au dasatinib et au nilotinib, en raison de son innocuité globale qui leur semble plus favorable sur le plan cardiovasculaire.
- Les patients atteints de LMC témoignent de l'importance d'avoir accès à des traitements associés à moins d'effets indésirables qui puissent améliorer leur qualité de vie.

#### **Délibération sur la valeur thérapeutique**

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont majoritairement d'avis que la valeur thérapeutique de l'asciminib est reconnue pour le traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique.

#### **Motifs de la position majoritaire**

- Globalement, les membres jugent que les données évaluées sont issues d'une étude de qualité méthodologique satisfaisante. Dans cette étude, il a été démontré que l'asciminib permet à plus de patients d'atteindre une réponse moléculaire majeure à 24 et à 96 semaines que le bosutinib, inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK) de 2<sup>e</sup> génération auquel il a été comparé. Les résultats des paramètres exploratoires vont également dans le sens d'un bénéfice d'efficacité en faveur de l'asciminib.
- Dans l'étude appréciée, l'innocuité apparaît globalement plus favorable avec l'asciminib qu'avec le bosutinib. Toutefois, le nombre d'évènements cardiovasculaires est plus élevé, ce qui appelle à la prudence. La qualité de vie ne semble pas défavorable avec l'asciminib.

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).

- Bien que la valeur thérapeutique du comparateur de l'étude ASCEMBL n'ait pas été reconnue par l'INESSS ([INESSS 2014](#)), les membres considèrent qu'il est tout de même pertinent en raison de nouvelles données publiées depuis cette évaluation et de l'expérience acquise des cliniciens avec ce médicament, 2 éléments qui sont rassurants. De plus, un comparateur actif est préférable à l'utilisation d'un placebo ou à une étude sans comparateur. Toutefois, aucune comparaison directe entre les différents ITK de 2<sup>e</sup> génération n'est existante et aucune conclusion ne peut être tirée de la comparaison indirecte en raison de ses limites méthodologiques trop importantes.
- L'ajout de l'asciminib sur les listes des médicaments pourrait retarder l'utilisation du ponatinib, agent moins bien toléré et accessible par la mesure du patient d'exception.
- Les membres considèrent que les données évaluées ainsi que le mécanisme d'action différent de l'asciminib permettent de répondre au besoin de santé en offrant une option supplémentaire aux patients résistants ou intolérants à au moins 2 ITK.

#### Motifs de la position minoritaire

- Une préoccupation est soulevée quant au choix du comparateur de l'étude ASCEMBL pour lequel l'INESSS a fait une recommandation de refus de la valeur thérapeutique.
- Le risque d'effets indésirables cardiovasculaires est inquiétant.
- Les données évaluées sont insuffisantes pour s'assurer que l'asciminib puisse répondre à un besoin de santé.

#### JUSTESSE DU PRIX

Le coût d'acquisition de l'asciminib et celui de ses principaux comparateurs se trouvent dans le tableau suivant.

#### Coût d'acquisition de l'asciminib et de ses principaux comparateurs

Médicament	Posologie considérée <sup>a</sup>	Prix unitaire <sup>b</sup>	Coût d'acquisition du traitement par 30 jours <sup>c</sup>
Asciminib, Co. Scemblix <sup>MC</sup>	40 mg PO 2 fois par jour ou 80 mg PO 1 fois par jour	63,00 \$/20 mg 85,00 \$/40 mg	5 100 \$
<b>COMPARATEURS</b>			
Nilotinib, Caps. Tasigna <sup>MC</sup>	400 mg PO 2 fois par jour	27,27 \$/150 mg 35,24 \$/200 mg	4 229 \$
Dasatinib, Co. Sprycel <sup>MC</sup> et versions génériques	100 à 140 mg PO 1 fois par jour	9,67 \$/20 mg 19,46 \$/50 mg 21,45 \$/70 mg 38,90 \$/100 mg	1 167 à 1 287 \$
Imatinib, Co. Gleevec <sup>MC</sup> et versions génériques	400 à 600 mg PO 1 fois par jour	5,21 \$/100 mg 20,83 \$/400 mg	625 à 937 \$

Caps. : Capsule; Co. : Comprimé; PO : par la bouche, *per os*.

a Selon la posologie recommandée par les monographies de produit ou l'usage clinique courant.

b Ces prix proviennent des prix de vente garantis soumis par le fabricant et de ceux de la *Liste des médicaments* (octobre 2022).

c Le calcul de ce coût tient compte d'une parfaite adhésion thérapeutique. Ce coût exclut le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

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).

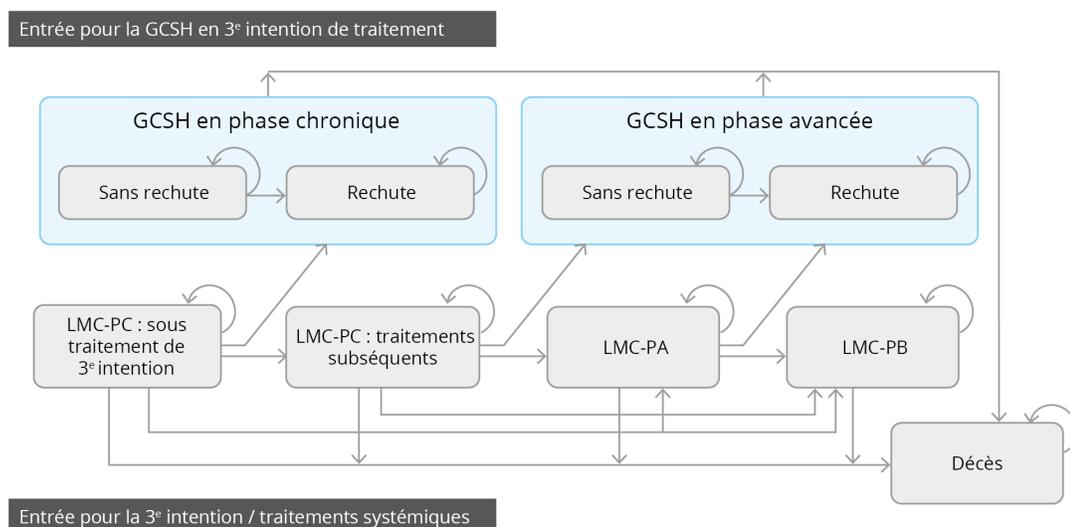
Comme mentionné, le bosutinib et le ponatinib sont aussi utilisés en pratique clinique, bien qu'ils ne soient pas inscrits sur les listes des médicaments, ils sont remboursés par la mesure du patient d'exception de la RAMQ. À la posologie de 500 mg 1 fois par jour, le coût de traitement mensuel du bosutinib s'élève à 4 676 \$. Pour le ponatinib, à la posologie de 30 mg 1 fois par jour, le coût de traitement mensuel s'élève à environ 9 425 \$.

#### 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'asciminib comparativement aux traitements utilisés en 3<sup>e</sup> intention ou plus pour le traitement des adultes atteints de LMC en phase chronique, soit le bosutinib, le dasatinib, le nilotinib et le ponatinib en plus de la GCSH. Cette analyse :

- se base sur le modèle de survie partitionné représenté par la figure ci-dessous;

#### Représentation adaptée de la structure du modèle pharmacoéconomique



#### LÉGENDE

GCSH : Greffe de cellules souches hématopoïétiques  
 LMC-PC : Leucémie myéloïde chronique en phase chronique  
 LMC-PA : Leucémie myéloïde chronique en phase accélérée  
 LMC-PB : Leucémie myéloïde chronique en phase blastique

- porte sur un horizon temporel de 40 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 ASCEMBL et de la comparaison indirecte précitée. Les résultats cliniques sont extrapolés sur l'ensemble de l'horizon temporel en leur présumant une distribution paramétrique;
- retient des valeurs d'utilité estimées à partir des données de qualité de vie obtenues au questionnaire EQ-5D-5L et tirées de l'étude ASCEMBL;
- 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, aux GCSH et aux traitements subséquents ainsi que ceux associés à la prise en charge des effets indésirables et des soins de fin de vie. À ceux-ci s'ajoutent les coûts indirects en perte de productivité.

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 fabricant estime que l'asciminib est [REDACTED] comparativement au bosutinib, au nilotinib et au ponatinib, c'est-à-dire qu'il s'agit d'une option qui [REDACTED] et qui est [REDACTED]. De plus, le RCUI de l'asciminib, comparativement au dasatinib et à la GCSH, selon une approche probabiliste, est estimé en moyenne à [REDACTED] et [REDACTED] \$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné), respectivement.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. La structure et les hypothèses retenues dans le modèle sont, pour la plupart, acceptables. Toutefois, le bosutinib, la GCSH et le ponatinib n'ont pas été retenus comme comparateur, car ceux-ci ne sont pas utilisés en pratique au Québec (GCSH), ne sont pas inscrits sur les listes (bosutinib) ou sont offerts plus tardivement dans la trajectoire de soins (ponatinib). Concernant les autres comparateurs, puisque la comparaison indirecte précitée n'a pas été retenue pour les raisons précédemment évoquées, seules les données cliniques de l'étude ASCEMBL sont utilisées comme intrant clinique dans le modèle pharmacoéconomique. Ainsi, les données cliniques du bosutinib sont utilisées comme proxy de l'efficacité du dasatinib et du nilotinib, selon l'avis des cliniciens consultés. Notons cependant qu'en l'absence de données comparatives, cette hypothèse est empreinte d'incertitude. L'INESSS a donc réalisé 2 scénarios exploratoires afin de traduire l'incertitude entourant les comparateurs du modèle. Parmi les modifications effectuées qui ont le plus d'influence sur les RCUI, on compte les suivantes :

- Gain de SG : Le fabricant génère un gain de SG pour l'asciminib par rapport à ses comparateurs dans son modèle pharmacoéconomique. Toutefois, l'asciminib n'a pas démontré de gain dans l'étude ASCEMBL par rapport au bosutinib. La plausibilité d'un tel gain est trop faible pour présumer un avantage sans démonstration valide. Par conséquent, l'INESSS n'octroie aucun avantage sur ce paramètre dans son analyse.
- GCSH : Dans son analyse, le fabricant considère qu'une proportion de patients sont admissibles à une GCSH, traitement à visée curative, à la suite d'un traitement de 3<sup>e</sup> intention, mais également à la suite des traitements subséquents. Toutefois, selon les cliniciens consultés par l'INESSS, la greffe est très peu offerte à cette intention de traitement. De plus, ils ne jugent pas que l'ajout de l'asciminib à l'arsenal thérapeutique viendrait faire varier la proportion de patients admissibles à la greffe dans leur trajectoire de soins. Pour ces raisons, l'INESSS ne considère pas les patients qui seront greffés dans son analyse.
- Intensité de la dose relative : Une intensité de la dose relative de [REDACTED] % est retenue par le fabricant concernant l'asciminib, pour tenir compte des ajustements de doses afin de gérer les effets indésirables. Son application a pour effet de réduire les coûts d'environ [REDACTED] %. L'INESSS remarque que cette diminution est surestimée en raison de la disproportionnalité du prix par mg des teneurs offertes. L'Institut a ajusté ce paramètre afin de tenir compte de cette situation.
- Courbe de temps en traitement : En raison du suivi de plus courte durée dans l'étude ASCEMBL comparativement à l'horizon temporel du modèle, de l'incertitude réside dans l'analyse quant à l'extrapolation de la courbe de temps en traitement de l'asciminib retenu par le fabricant. L'INESSS estime celle-ci optimiste. En effet, elle prévoit qu'environ 20 % des patients sont toujours en traitement 10 ans après le début de leur traitement. Pour tenir compte de cette incertitude et des différentes possibilités, l'INESSS a retenu, dans son analyse probabiliste, 3 courbes, dont celle estimée par le fabricant.

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

Pour traduire l'incertitude entourant les comparateurs et les traitements utilisés dans la trajectoire de soins des patients, notamment en raison de leur accessibilité, l'INESSS a réalisé les 2 scénarios exploratoires suivants, lesquels intègrent les modifications précitées :

- Scénario 1 : L'INESSS retient uniquement les traitements inscrits sur les listes dans cette analyse. Ainsi, pour la 3<sup>e</sup> intention de traitement, l'asciminib est comparé au dasatinib et au nilotinib. Notons également que, pour les traitements subséquents, seuls le dasatinib, l'imatinib et le nilotinib sont accessibles. Ce scénario exclut donc les traitements qui sont utilisés dans le cadre des mesures exceptionnelles de remboursement, soit le ponatinib et le bosutinib.
- Scénario 2 : L'INESSS considère les traitements remboursés dans le cadre des mesures exceptionnelles dans cette analyse. Ainsi, pour la 3<sup>e</sup> intention de traitement, l'asciminib est plutôt comparé au bosutinib, au dasatinib et au nilotinib. D'un autre côté, pour les traitements subséquents, les patients ont la possibilité de recevoir le bosutinib, le dasatinib, l'imatinib, le nilotinib ainsi que le ponatinib.

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'asciminib aux options de traitements remboursées pour le traitement des adultes atteints de leucémie myéloïde chronique en phase chronique ayant déjà été traités par au moins 2 inhibiteurs de la tyrosine kinase**

	$\Delta$ AVG	$\Delta$ QALY	$\Delta$ Coût (\$)	RCUI (\$/QALY gagné)
<b>FABRICANT<sup>a</sup></b>				
SCÉNARIO DE BASE (APPROCHE PROBABILISTE) <sup>b</sup>				
SCÉNARIO DE BASE (APPROCHE DÉTERMINISTE)				
<b>INESSS</b>				
SCÉNARIO 1 (APPROCHE PROBABILISTE) <sup>d</sup>	~0,00	0,09	182 295	2 084 810 <sup>e</sup>
SCÉNARIO 2 (APPROCHE PROBABILISTE) <sup>d</sup>	~0,00	0,09	65 910	751 991 <sup>e</sup>

**Scénario de base**

**Courbe d'acceptabilité du rapport coût-efficacité incremental**

$\Delta$ AVG : Différence d'années de vie gagnées;  $\Delta$ Coût : Différence de coût;  $\Delta$ QALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; MSSS : Ministère de la Santé et des Services sociaux; RCU : Ratio coût-utilité incremental.

- a Notons que seules les données de l'analyse par rapport au bosutinib sont présentées, puisque la comparaison indirecte, source de données de l'analyse comparativement au dasatinib, au nilotinib et au ponatinib, n'a pas été retenue. De plus, rappelons que la GCSH et le ponatinib ne sont pas des comparateurs appropriés, car la GCSH n'est pas privilégiée à cette intention de traitement et le ponatinib est offert plus tardivement dans la trajectoire de soins, en plus de ne pas être inscrit sur les listes.
- b Elle repose sur 1 000 tirages aléatoires de valeurs à partir de lois de probabilité spécifiques pour chacun des paramètres de l'analyse.
- c [REDACTED]
- d Elle repose sur 5 000 tirages aléatoires de valeurs à partir de lois de probabilité spécifiques pour chacun des paramètres de l'analyse.
- e L'utilisation de la perspective du MSSS a un impact marginal sur les résultats.

Il ressort globalement de ces scénarios exploratoires que le RCU le plus vraisemblable, à partir des données cliniques consultées, serait estimé approximativement à 752 000 ou 2,1 M\$/QALY gagné selon le scénario examiné. Ce résultat s'explique notamment par l'absence de bénéfice de SG en faveur de l'asciminib.

Pour obtenir un RCU de 50 000 et 100 000 \$/QALY gagné, une réduction du prix de vente garanti de l'asciminib d'environ 63 et 62 %, respectivement, doit être présumée dans le scénario 1 et d'environ 22 et 20 %, respectivement, dans le scénario 2. Notons toutefois que les RCU estimés sont très sensibles, considérant notamment l'ampleur marginale de l'avantage en 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).

**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**

Une analyse soumise par le fabricant vise à évaluer l'incidence budgétaire de l'inscription sur les listes de l'asciminib pour le traitement des adultes atteints de LMC en phase chronique ayant déjà été traités par au moins 2 ITK. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

**Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire**

Paramètre	Valeurs (valeurs autres)	
	Fabricant	INESSS
<b>POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT</b>		
Nombre annuel de personnes prévalentes admissibles au traitement (sur 3 ans)	■, ■ et ■	s. o.
Nombre annuel de personnes nouvellement admissibles au traitement (sur 3 ans)	s. o.	17, 16 et 16 <sup>a</sup> (22, 21, et 21)
<b>MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS</b>		
Parts de marché de l'asciminib (sur 3 ans)	■, ■ et ■ %	40, 50 et 60 % (±30 %)
Principale provenance de ces parts de marché	L'ensemble des ITK (proportionnellement)	Dasatinib et nilotinib (proportionnellement)
<b>COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT</b>		
Coût moyen par personne traitée (sur 3 ans)		
Asciminib	■ \$	120 341 \$
Bosutinib	■ \$	58 766 \$
Dasatinib	■ \$	15 211 \$
Imatinib	■ \$	s. o.
Nilotinib	■ \$	53 224 \$
Ponatinib	■ \$	s. o.

ITK : Inhibiteur de la tyrosine kinase; s. o. : Sans objet.

a Ces estimations sont effectuées à partir des statistiques de facturation de la RAMQ sur la période s'échelonnant de 2017 à 2022.

Selon le fabricant, le traitement de ■ patients aurait une incidence budgétaire sur 3 ans de ■ \$ sur la RAMQ.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la structure du modèle du fabricant permet d'estimer adéquatement l'impact budgétaire attendu sur la population ciblée par l'indication. De plus, les hypothèses formulées à l'égard du nombre de patients admissibles au traitement sont bien référencées. Néanmoins, il ne peut adhérer à l'ensemble des hypothèses formulées. Par ailleurs, l'INESSS a préféré recourir à l'utilisation des données médico-administratives auxquelles il a accès et a réalisé son propre modèle d'analyse d'impact budgétaire à partir de celles-ci. Ainsi, pour ses projections, il utilise les données portant plus précisément sur les patients atteints de la LMC nouvellement admissibles à un traitement de 3<sup>e</sup> intention. Cette approche a pour effet de réduire la taille du marché comparativement à celle estimée par le fabricant. Les différences entre les 2 approches ayant le plus d'effet sur les résultats sont présentées plus bas.

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).

- Parts de marché de l'asciminib et principale provenance : Les experts consultés estiment, considérant le besoin de santé important pour ces patients et l'efficacité observée du traitement, que les parts de marché de l'asciminib supposées par le fabricant seraient sous-estimées. Par conséquent, l'INESSS retient des valeurs plus élevées et croissantes dès la 2<sup>e</sup> année. De plus, le fabricant estime que ses parts de marché proviendraient de l'ensemble des traitements de 3<sup>e</sup> intention. De son côté, l'INESSS considère plutôt que celles-ci proviendraient proportionnellement du dasatinib et du nilotinib, puisque ce sont les traitements inscrits les plus utilisés en 3<sup>e</sup> intention. Ces modifications ont pour effet d'augmenter l'impact budgétaire.
- Durée de traitement et coût moyen par personne traitée : Le fabricant estime le coût moyen en considérant les durées médianes de traitement des études cliniques pour chacun des traitements. L'INESSS calcule plutôt ce coût à l'aide de la courbe de temps en traitement de son modèle pharmacoeconomique sur 3 ans, basé sur les données de l'étude ASCSEMBL. Il considère ainsi une durée de traitement équivalente pour le bosutinib, le dasatinib et le nilotinib, soit 12,4 mois.

**Impacts budgétaires de l'inscription de Scemblix<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments pour le traitement des adultes atteints de leucémie myéloïde chronique en phase chronique ayant déjà été traités par au moins 2 inhibiteurs de la tyrosine kinase (INESSS)**

	An 1	An 2	An 3	Total
<b>IMPACT BRUT</b>				
RAMQ <sup>a,b</sup>	172 563 \$	453 269 \$	720 526 \$	1 346 358 \$
Nombre de personnes	6	12	17	21 <sup>c</sup>
<b>IMPACT NET<sup>d</sup></b>				
RAMQ <sup>a</sup>	95 393 \$	283 069 \$	476 641 \$	855 103 \$
Analyses de sensibilité déterministes	Scénario inférieur <sup>e</sup>			577 683 \$
	Scénario supérieur <sup>f</sup>			1 555 589 \$

- 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 Excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- c Nombre total de patients distincts qui auront amorcé le traitement sur 3 ans.
- d 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 30 % des parts de marché de l'asciminib (28, 35 et 42 % sur 3 ans).
- f Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation de 30 % du nombre annuel de personnes nouvellement admissibles au traitement (22, 21 et 21 sur 3 ans) et des parts de marché de l'asciminib (52, 65 et 78 % sur 3 ans).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts d'environ 855 000 \$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ au cours des 3 premières années suivant l'inscription de l'asciminib. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 21 patients seraient traités.

Comme mentionné, certains patients reçoivent actuellement le bosutinib en 3<sup>e</sup> intention de traitement par la mesure du patient d'exception. Ainsi, en considérant ces patients dans l'analyse, un transfert des coûts serait observé et l'impact budgétaire net de l'inscription de l'asciminib serait alors d'environ 1,2 M\$ sur 3 ans pour le traitement de 33 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).

À partir des scénarios des analyses pharmacoéconomiques exploratoires, il a été établi qu'un prix de vente garanti inférieur allant de 20 à 63 %, selon les scénarios, permettrait d'atteindre un RCUI de 50 000 ou 100 000 \$/QALY gagné. Lorsque ces pourcentages sont appliqués aux estimations budgétaires, il appert que des coûts additionnels variant de 6 900 à 585 800 \$ seraient plutôt présumés sur le budget de la RAMQ.

#### **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 ainsi que 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 besoin de traitements plus efficaces et au mécanisme d'action différent, qui permettraient l'atteinte de la réponse souhaitée et l'individualisation du traitement quant aux effets indésirables potentiels.
- Les résultats d'efficacité et d'innocuité proviennent de l'étude ASCEMBL. Cette étude compare l'asciminib au bosutinib. Dans cette étude, une plus grande proportion de sujets a atteint une RMM dans le groupe recevant l'asciminib, avec une différence statistiquement de 12,2 % à 24 semaines et de 21,7 % à 96 semaines. L'INESSS considère ces différences comme cliniquement significatives.
- Les données d'innocuité indiquent un profil globalement plus favorable de l'asciminib en comparaison du bosutinib. Une incertitude demeure quant à l'innocuité à long terme de l'asciminib au-delà de 2 ans, notamment quant aux effets cardiovasculaires.
- La valeur thérapeutique du bosutinib, ITK de 2<sup>e</sup> génération et comparateur utilisé dans l'étude ASCEMBL, n'a pas été reconnue par l'INESSS. Aucune donnée comparative entre l'asciminib et les ITK de 2<sup>e</sup> génération inscrits sur les listes des médicaments n'est existante. Par conséquent, l'appréciation de l'efficacité et de l'innocuité comparative de l'asciminib et des comparateurs les plus pertinents pour cette évaluation repose sur l'opinion des experts consultés, les conclusions de la comparaison indirecte soumise par le fabricant n'ayant pas été retenues en raison de limites méthodologiques trop importantes.

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

- Le coût d'acquisition mensuel de l'asciminib est de 5 100 \$. Il est supérieur à celui du dasatinib (1 167 à 1 287 \$) et du nilotinib (4 229 \$).
- En raison de l'incertitude concernant les traitements utilisés dans la trajectoire de soins des patients et, notamment, l'accessibilité des comparateurs, l'INESSS a exploré l'efficacité de l'asciminib à l'aide d'une approche par scénarios. Dans ceux-ci, le ratio coût-utilité incrémental est d'environ 752 000 ou 2,1 M\$/QALY gagné.

##### **Conséquences de l'inscription sur la santé de la population et sur le système de santé et des services sociaux**

- Des coûts d'environ 855 000 \$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ dans les 3 premières années suivant l'inscription de l'asciminib. Ces estimations reposent sur l'hypothèse selon laquelle 21 patients seraient traités au cours de cette période. En tenant compte de l'utilisation du

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).

bosutinib par la mesure du patient d'exception, les coûts additionnels pourraient être plutôt d'environ 1,2 M\$ sur 3 ans pour le traitement de 33 patients.

### 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 Scemblix<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments pour le traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique.

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

#### Motifs de la position unanime

- Les membres jugent que l'asciminib est plus efficace et a une meilleure innocuité globale que le bosutinib pour le traitement de la LMC en phase chronique chez les patients qui ont reçu au moins 2 inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) au préalable.
- Une incertitude demeure quant à l'ampleur de l'effet concernant l'efficacité et l'innocuité différentielle avec les comparateurs inscrits sur les listes des médicaments les plus utilisés à ce stade de la maladie, soit le nilotinib et le dasatinib.
- Les membres considèrent que les données évaluées ainsi que le mécanisme d'action différent du médicament permettent de répondre au besoin de santé en offrant une option supplémentaire aux patients intolérants ou dont la maladie est résistante à au moins 2 ITK.
- Comparativement aux options de traitement remboursées, le ratio coût-utilité incrémental de l'asciminib est jugé très élevé dans les 2 scénarios évalués, ce qui en fait une option non efficiente.
- Bien que les coûts additionnels soient jugés acceptables, les membres sont d'avis que le coût du traitement par patient est élevé.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement de l'asciminib pour le traitement de la LMC en phase chronique 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

- **Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et coll.** European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*. 2013;122(6):872-84.
- **Bosi GR, Fogliatto LM, Costa TEV, et coll.** What happens to intolerant, relapsed or refractory chronic myeloid leukemia patients without access to clinical trials? *Hematol Transfus Cell Ther* 2019;41(3):222-8.
- **Brümmendorf TH, Cortes JE, Milojkovic D, et coll.** bosutinib versus imatinib for newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia: final results from the BFORE trial. *Leukemia* 2022;36(7):1825-33.
- **Chereda B, Melo JV.** Natural course and biology of CML. *Ann Hematol* 2015;94(Suppl 2):S107-S121.
- **Comité consultatif des statistiques canadiennes sur le cancer (SCC)**, en collaboration avec la Société canadienne du cancer, Statistique Canada et l'Agence de la santé publique du Canada. *Statistiques canadiennes sur le cancer 2021*. Toronto (Ontario): Société canadienne du cancer 2021. Disponible : <http://cancer.ca/Canadian-Cancer-Statistics-2021-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).

- **Cortes J, Lang F.** Third-line therapy for chronic myeloid leukemia: current status and future directions. *J Hematol Oncol.* 2021;14(1):44.
- **Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger MW, et coll.** Bosutinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia : results from the randomized BFORE trial. *J Clin Oncol* 2018;36(3):231-7.
- **Fachi MM, Tonin FS, Leonart LP, et coll.** Comparative efficacy and safety of tyrosine kinase inhibitors for chronic myeloid leukaemia : a systematic review and network meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2018;104:9-20.
- **Garcia-Gutierrez V, Hernández-Boluda JC.** Tyrosine Kinase Inhibitors Available for Chronic Myeloid Leukemia: Efficacy and Safety. *Front Oncol.* 2019a;9:603.
- **Garcia-Gutierrez V, Milojkovic D, Hernandez-Boluda JC, et coll.** Safety and efficacy of bosutinib in fourth-line of chronic myeloid leukemia patients. *Ann Hematol* 2019b;98:321-30.
- **Garg RJ, Kantarjian H, O'Brien S, et coll.** The use of nilotinib or dasatinib after failure to 2 prior tyrosine kinase inhibitors: long-term follow-up. *Blood* 2009;114(20):4361-68.
- **Giles FJ, Abruzzese E, Rosti G, et coll.** Nilotinib is active in chronic and accelerated phase chronic myeloid leukemia following failure of imatinib and dasatinib therapy. *Leukemia* 2010;24(7):1299-301.
- **Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et coll.** European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2020a;34(4):966-84.
- **Hochhaus A, Gambacorti-Passerini C, Abboud C, et coll.** Bosutinib for pretreated patients with chronic phase chronic myeloid leukemia : primary results of the phase 4 BYOND study. *Leukemia* 2020b;34:2125-37.
- **Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, et coll.** Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28(suppl\_4):iv41-iv51.
- **Ibrahim AR, Paliompeis C, Bua M, et coll.** Efficacy of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) as third-line therapy in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase who have failed 2 prior lines of TKI therapy. *Blood* 2010;116(25):5497-500.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Bosulif<sup>MC</sup>-Leucémie myéloïde chronique. Québec. Qc :INESSS;2014. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Octobre\\_2014/Bosulif\\_2014\\_10\\_CAV.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Octobre_2014/Bosulif_2014_10_CAV.pdf)
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Iclusig<sup>MC</sup> – Leucémie myéloïde chronique ou leucémie lymphoblastique aigüe à chromosome de Philadelphie. Québec. Qc :INESSS;2016. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/thematiques/medicaments/medicaments-evaluation-aux-fins-dinscription/extrait-davis-au-ministre/iclusig-3849.html>
- **Jabbour E, Kantarjian H.** Chronic myeloid leukemia: 2020 update on diagnosis, therapy and monitoring. *Am J Hematol* 2020;95(6):691-709.
- **Kurzrock R, Kantarjian HM, Druker BJ, et coll.** Philadelphia chromosome-positive leukemias: from basic mechanisms to molecular therapeutics. *Ann Intern Med* 2003;138(10):819-30.
- **Mauro MJ, Minami Y, Réa D, et coll.** Efficacy and safety results from ASCEMBL, a multicenter open-label, phase 3 study of asciminib, a first-in-class STAMP inhibitor, vs bosutinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after ≥ 2 prior tyrosine kinase inhibitors : update after 48 weeks. Présentation orale au congrès de l'American Society of Hematology 2021, Atlanta, Géorgie.
- **Nakaseko C, Takahashi N, Ishizawa K, et coll.** A phase I/II study of bosutinib in Japanese adults with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia. *Int J Hematol* 2015;101 :154-64.
- **National Comprehensive Cancer Network.** NCCN clinical practice guidelines in oncology, Chronic myeloid leukemia 2022. Version 1.2023 [En ligne. Page consultée le 14 octobre 2022] [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cml.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cml.pdf)
- **Réa D, Hochhaus A, Mauro MJ et coll.** Efficacy and safety results from ASCEMBL, a phase 3 study of asciminib vs bosutinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after ≥ 2 prior tyrosine kinase inhibitors : week 96 update. Présentation orale au congrès de l'European Hematology Association 2022, Vienne, Autriche (et en ligne) et à l'Association Society on clinical oncology 2022.
- **Réa D, Mauro MJ, Boquimpani C, et coll.** A phase 3, open-label, randomized study of asciminib, a STAMP inhibitor, vs bosutinib in CML after 2 or more prior TKIs. *Blood* 2021;138(21):2031-41.

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).

- **Ribeiro BF, Miranda EC, Albuquerque DM, et coll.** Treatment with dasatinib or nilotinib in chronic myeloid leukemia patients who failed to respond to two previously administered tyrosine kinase inhibitors--a single center experience. *Clinics (Sao Paulo)* 2015;70(8):550-5.
- **Russo Rossi A, Breccia M, Abruzzese E, et coll.** Outcome of 82 chronic myeloid leukemia patients treated with nilotinib or dasatinib after failure of two prior tyrosine kinase inhibitors. *Haematologica* 2013;98(3):399-403.
- **Schoepfer J, Jahnke W, Berellini G, et coll.** Discovery of asciminib (ABL001), an allosteric inhibitor of the tyrosine Kinase Activity of BCR::ABL1. *J Med Chem* 2018;61(18):8120-35.
- **Société américaine du cancer.** Key statistics for chronic myeloid leukemia. [En ligne. Page consultée le 19 octobre 2022] <https://www.cancer.org/cancer/chronic-myeloid-leukemia/about/statistics.html>
- **Société canadienne du cancer.** Facteurs de risque de la leucémie myéloïde chronique (LMC). 2022 [En ligne. Page consultée le 19 octobre 2022] <https://cancer.ca/fr/research/cancer-statistics/canadian-cancer-statistics>
- **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 20 octobre 2022] [https://www150.statcan.gc.ca/t1/tbl1/fr/tv.action?pid=1310011101&pickMembers%5B0%5D=2.1&pickMembers%5B1%5D=3.1&pickMembers%5B2%5D=4.53&cubeTimeFrame.startYear=2015&cubeTimeFrame.endYear=2019&referencePeriods=20150101%2C20190101&request\\_locale=fr](https://www150.statcan.gc.ca/t1/tbl1/fr/tv.action?pid=1310011101&pickMembers%5B0%5D=2.1&pickMembers%5B1%5D=3.1&pickMembers%5B2%5D=4.53&cubeTimeFrame.startYear=2015&cubeTimeFrame.endYear=2019&referencePeriods=20150101%2C20190101&request_locale=fr)
- **Statistique Canada.** Tableau 13-10-0142-01 Décès, selon la cause, Chapitre II : Tumeurs (C00 à D48). [En ligne. Page consultée le 20 octobre 2022] [https://www150.statcan.gc.ca/t1/tbl1/fr/cv.action?pid=1310014201&request\\_locale=fr](https://www150.statcan.gc.ca/t1/tbl1/fr/cv.action?pid=1310014201&request_locale=fr)
- **Smith G, Apperley J, Milojkovic D, et coll.** A British Society for Haematology Guideline on the diagnosis and management of chronic myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2020;191(2):171-93.

*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).