

DARZALEX^{MC} – Myélome multiple

FÉVRIER 2018

Marque de commerce : Darzalex

Dénomination commune : Daratumumab

Fabricant : Janss. Inc.

Forme : Solution pour perfusion intraveineuse

Teneurs : 20 mg/ml (5 ml et 20 ml)

Avis de refus d'inscription à la Liste Établissements

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Darzalex^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du myélome multiple récidivant ou réfractaire.

À l'intention du public

Darzalex^{MC} est utilisé pour traiter le myélome multiple, un cancer du sang. Sans traitement, les patients atteints de cette maladie ont une espérance de vie de moins de 5 ans. Les traitements pharmacologiques actuellement offerts visent tous à ralentir la progression de la maladie ou à améliorer le confort des patients; aucun ne permet de guérir.

Darzalex^{MC} est donné en même temps que Revlimid^{MC} et la dexaméthasone ou que Velcade^{MC} et la dexaméthasone, chez les patients dont la maladie a récidivé à la suite d'une thérapie. Actuellement, en cas de récurrence, les patients peuvent recevoir, entre autres, l'association Revlimid^{MC}/dexaméthasone ou une combinaison de médicaments qui comprend Velcade^{MC}.

Deux études de bonne qualité ont servi à évaluer l'efficacité et l'innocuité de Darzalex^{MC} en association avec Revlimid^{MC} et la dexaméthasone, ou avec Velcade^{MC} et la dexaméthasone. Les résultats démontrent que ces associations retardent de façon importante la progression de la maladie par rapport aux associations Revlimid^{MC}/dexaméthasone et Velcade^{MC}/dexaméthasone. On ne sait pas, pour le moment, si ces thérapies prolongent la vie, mais elles ne semblent pas nuire à la qualité de vie. Par conséquent, Darzalex^{MC} représenterait une option de traitement qui viendrait combler un besoin de santé chez les patients.

Le coût de traitement avec Darzalex^{MC}, en association avec Revlimid^{MC}/dexaméthasone ou avec Velcade^{MC}/dexaméthasone, est très élevé. De plus, le rapport entre son coût et son efficacité (les effets réels sur la durée de vie et la qualité de vie) est très élevé lorsqu'il est comparé aux traitements généralement utilisés au Québec, soit l'association CyBorD ou celle Revlimid^{MC}/dexaméthasone. Par ailleurs, l'INESSS estime que dans les trois prochaines années, l'inscription de Darzalex^{MC} entraînerait des dépenses additionnelles d'environ 252 millions de dollars sur le système de santé.

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

Bien que le myélome multiple ne puisse pas être guéri à ce stade, l'INESSS est conscient de l'importance pour les patients et leurs proches aidants de retarder la progression de la maladie et de conserver une bonne qualité de vie, le plus longtemps possible. Malheureusement, dans un contexte de ressources limitées, il doit émettre des recommandations pour que ces ressources soient investies de façon responsable dans l'ensemble du système de santé. Dans ce cas, puisque le prix du médicament est très élevé par rapport aux bienfaits démontrés, l'INESSS recommande au ministre de ne pas inscrire Darzalex^{MC}.

Évaluation

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

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le daratumumab est un anticorps monoclonal humain de type IgGκ qui cible la protéine CD38, une glycoprotéine surexprimée à la surface des cellules tumorales du myélome multiple. Il agit en induisant la mort des cellules tumorales, grâce, notamment, à des effets directs sur la tumeur et des effets immunomodulateurs.

Il s'administre par voie intraveineuse et est entre autres indiqué « en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone, ou avec le bortézomib et la dexaméthasone, pour le traitement des patients atteints d'un myélome multiple ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur ». Il s'agit de la première évaluation de Darzalex^{MC} par l'INESSS pour cette indication.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le myélome multiple est un cancer hématologique de la moelle osseuse qui affecte les plasmocytes responsables de la sécrétion d'anticorps et de la réponse immunitaire. Il s'agit d'une maladie évolutive grave, pour laquelle une guérison est rare. Il représente la deuxième hémopathie la plus répandue (10 % à 15 %) après le lymphome non hodgkinien (Steele 2013). Au Québec, en 2017, il est estimé qu'environ 670 nouveaux cas de myélome multiple auront été diagnostiqués et que 370 personnes seront décédées des suites de cette maladie. La survie médiane est estimée entre 6 ans et 8 ans (Pulte 2015, Schlafer 2017, Sherbenou 2017).

En première intention, le traitement du myélome multiple repose sur l'emploi du bortézomib en association avec le cyclophosphamide et la dexaméthasone (CyBorD), qui peut être suivi d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Cependant, peu de patients sont admissibles à l'autogreffe, en raison de leur âge ou de la présence de comorbidités. Chez ces patients, le bortézomib

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

ou le thalidomide, administré en association avec le melphalan et la prednisone, sont aussi des options de traitement. À la progression de la maladie, le lénalidomide combiné à la dexaméthasone constitue le traitement standard. Si la durée de la première rémission est suffisamment longue, le protocole CyBorD peut également être une option. Le pomalidomide administré en association avec la dexaméthasone constitue une option pour le traitement de troisième intention ou plus du myélome multiple.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, les études POLLUX (Dimopoulos 2016) et CASTOR (Palumbo 2016), complétées par des mises à jour de ces études (Bahlis 2017, Lentzsch 2017), sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

En association avec le lénalidomide et la dexaméthasone

L'étude POLLUX est un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et à devis ouvert, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association daratumumab/lénalidomide/dexaméthasone (DLD) à celles de l'association lénalidomide/dexaméthasone (LD). Elle a été réalisée chez 569 adultes atteints d'un myélome multiple récidivant ou réfractaire, ayant reçu au moins un traitement. Ces sujets présentaient un indice fonctionnel selon l'ECOG de 0 à 2 et une maladie mesurable. De plus, ils devaient avoir obtenu au moins une réponse partielle à l'un des traitements reçus. Étaient exclus les sujets ayant une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min, ou une maladie réfractaire au lénalidomide. La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon le nombre de traitements antérieurs, l'exposition au lénalidomide et le stade du myélome multiple selon l'*International Staging System* (ISS). Le daratumumab était administré à raison d'une dose de 16 mg/kg aux jours 1, 8, 15 et 22 des deux premiers cycles, aux jours 1 et 15 des cycles 3 à 6 et au jour 1 des cycles de 28 jours subséquents. Le lénalidomide et la dexaméthasone étaient administrés par voie orale à raison d'une dose respective de 25 mg aux jours 1 à 21 et de 40 mg aux jours 1, 8, 15 et 22 de chaque cycle de 28 jours. Les traitements étaient administrés jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. En présence d'effets indésirables significatifs, leur administration pouvait être interrompue, mais seules les doses de lénalidomide et de dexaméthasone pouvaient être modifiées.

L'objectif d'évaluation principal est la survie médiane sans progression évaluée selon un algorithme informatisé. Une analyse intermédiaire était prévue au protocole pour évaluer ce paramètre, lorsqu'environ 60 % du nombre total d'événements attendus (295 événements) avaient été observés. Les seuils de signification statistique ont été corrigés pour la multiplicité des analyses de survie sans progression. De plus, celle-ci ainsi que certains paramètres secondaires ont été évalués selon une approche hiérarchisée. À la suite de cette analyse, puisque l'objectif d'évaluation principal était atteint, les patients du groupe LD ont pu recevoir le daratumumab en monothérapie à la progression de la maladie. Les principaux résultats de l'analyse intermédiaire obtenus après un suivi médian de 13,5 mois, ainsi que ceux d'une mise à jour effectuée après 25,4 mois (Bahlis), sont présentés au tableau suivant.

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

Principaux résultats d'efficacité de l'étude POLLUX (Dimopoulos 2016, Bahlis 2017, EMA 2017)

Paramètre d'efficacité ^a	DLD (n = 286)	LD (n = 283)	RRI (IC95 %) ou valeur p
ANALYSE INTERMÉDIAIRE : SUIVI MÉDIAN DE 13,5 MOIS			
Survie médiane sans progression selon l'algorithme informatisé	Non atteinte	18,4 mois	0,37 (0,27 à 0,52) p < 0,001 ^b
Délai médian avant la progression ^c	Non atteint	18,4 mois	0,34 (0,23 à 0,48) p < 0,001
Très bonne réponse partielle ou mieux ^{d,e}	75,8 %	44,2 %	p < 0,001
Taux de négativité de la maladie résiduelle minimale (10 ⁻⁴) ^f	29 %	8 %	p < 0,001
Réponse tumorale objective ^{e,g}	92,9 %	76,4 %	p < 0,001
Réponse complète ou complète stricte ^{e,h}	43,1 %	19,2 %	s.o. ⁱ
MISE À JOUR DE L'ÉTUDE : SUIVI MÉDIAN DE 25,4 MOIS			
Survie médiane sans progression selon l'algorithme informatisé	Non atteinte	17,5 mois	0,41 (0,31 à 0,53) p < 0,0001
Décès ^e	22 %	28 %	n.d.
Durée médiane de la réponse ^e	Non atteinte	26 mois	n.d.
Délai médian avant le traitement subséquent	Non atteint	22,7 mois	0,34 (0,25 à 0,46)

DLD : Daratumumab/lénalidomide/dexaméthasone; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; LD : Lénalidomide/dexaméthasone; n.d. : Non disponible; RRI : Rapport des risques instantanés; s.o. : Sans objet.

- a Le paramètre principal ainsi que les paramètres secondaires ont été évalués selon l'ordre hiérarchique suivant : survie sans progression, délai avant la progression, très bonne réponse partielle ou mieux, taux de négativité de la maladie résiduelle minimale (10⁻⁴), réponse tumorale objective et survie globale.
- b Les résultats obtenus ont atteint le seuil de significativité prédéfini de O'Brien-Fleming de 0,00612.
- c Cette donnée provient du rapport d'évaluation de l'European Medicine Agency (EMA 2017).
- d Pourcentage de patients ayant au moins obtenu une très bonne réponse partielle déterminée selon les critères de l'International Myeloma Working Group (IMWG, Rajkumar 2011).
- e Ces analyses ont été effectuées sur la population ayant une réponse évaluable, soit 281 sujets dans le groupe DLD et 276 sujets dans le groupe LD.
- f Exprimé en pourcentage de patients
- g Pourcentage de patients ayant au moins obtenu une réponse partielle déterminée selon les critères de l'IMWG (Rajkumar).
- h Pourcentage de patients ayant obtenu une réponse complète ou une réponse complète stricte déterminée selon les critères de l'IMWG (Rajkumar).
- i L'analyse statistique de ce paramètre est de nature exploratoire, car aucune correction n'a été effectuée pour contrôler l'inflation du risque alpha.

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

- Cette étude est d'un niveau de preuve élevé et elle est jugée de bonne qualité méthodologique, malgré certaines limites qui pourraient affecter sa validité interne. En effet, un biais de détection est possible :
 - L'essai n'a pas été réalisé à l'insu des sujets et des investigateurs, ce qui constitue une lacune qui pourrait favoriser le traitement à l'étude en ce qui concerne les paramètres d'évaluation subjectifs. Toutefois, il est convenu que l'insu aurait été difficile à préserver, en raison du mode d'administration des traitements comparateurs et des réactions

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

- infusionnelles liées au daratumumab.
- La validité de l'algorithme informatisé n'est pas connue. Celui-ci se base sur les résultats biochimiques obtenus par un laboratoire central ou sur les imageries interprétées localement. Étant donné que 17 % des progressions dans le groupe DLD, contre 9,5 % dans le groupe LD, sont basées exclusivement sur l'imagerie, un biais favorisant le daratumumab ne peut être totalement écarté. Une analyse par un comité indépendant aurait été souhaitable afin de confirmer les résultats obtenus par l'algorithme informatisé.
 - Les taux de réponses tumorales ont été obtenus chez la population ayant une réponse évaluable, ce qui constitue une limite méthodologique, car la réponse aurait également dû être évaluée chez la population en intention de traiter.
- Les risques de biais de sélection, de performance et d'attrition sont jugés faibles.
 - La survie sans progression est un paramètre d'évaluation jugé acceptable dans le contexte du traitement du myélome multiple récidivant.
 - Aucune correction statistique n'a été effectuée pour contrôler l'inflation du risque alpha pour certains paramètres secondaires ni pour les analyses de sous-groupes, ce qui pourrait limiter leur interprétation.
 - L'association LD est un traitement comparateur adéquat, car il s'agit d'une thérapie de deuxième intention ou plus couramment utilisée.
 - Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci avaient un âge médian de 65 ans, 95 % avaient un indice fonctionnel selon l'ECOG de 0 ou 1, 16 % présentaient des anomalies cytogénétiques à risque élevé et 51 % présentaient une maladie de stade II ou III selon les critères ISS. Les sujets avaient reçu un nombre médian de 1 traitement antérieur, dont du bortézomib (84 %), du thalidomide (43 %) et du lénalidomide (18 %). La majorité des patients avait déjà eu une greffe de cellules souches hématopoïétiques (63 %). Cette population est représentative de celle qui serait traitée au Québec à ce stade de la maladie.

Bien que les données soient immatures durant l'analyse intermédiaire, les résultats démontrent que l'association DLD prolonge la survie sans progression, comparativement à l'association LD, chez les patients atteints d'un myélome multiple récidivant ou réfractaire. Une nette séparation des courbes de survie sans progression est constatée tout au long du suivi et la diminution de 63 % du risque de progression ou de décès est jugée très importante. De plus, malgré certaines incertitudes quant à la validité de l'algorithme informatisé, les résultats obtenus par les investigateurs ainsi que ceux de l'analyse *per protocole* et d'autres analyses de sensibilité sont concordants avec l'analyse principale. Les résultats d'analyses de sous-groupes prédéfinis montrent que des bénéfices sur la survie sans progression en faveur de l'association DLD sont observés dans presque tous les sous-groupes évalués, y compris chez les patients ayant déjà reçu du lénalidomide. Ces résultats sont toutefois exploratoires, ce qui limite leur interprétation.

Par ailleurs, un pourcentage jugé très élevé de patients traités avec l'association DLD a obtenu une réponse tumorale objective, comparativement à l'association LD. Il en est de même en ce qui a trait aux réponses complètes et complètes strictes. De plus, la durée médiane de cette réponse ainsi que le taux de négativité de la maladie résiduelle minimale sont en faveur de l'association DLD.

Les effets indésirables de tous grades les plus fréquemment rapportés avec l'association DLD, comparativement à l'association LD, sont les neutropénies (59 % contre 43 %), la diarrhée (43 % contre

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

25 %), les infections des voies respiratoires supérieures (32 % contre 21 %), la toux (29 % contre 13 %), les nausées (24 % contre 14 %) et la pyrexie (20 % contre 11 %). Les effets indésirables de grade 3 ou plus les plus fréquents dans le groupe recevant l'association DLD sont : les neutropénies (52 % contre 37 %), les infections (28 % contre 23 %), les neutropénies fébriles (6 % contre 2,5 %), la fatigue (6 % contre 2,5 %) et la dyspnée (3,2 % contre 0,7 %). La fréquence des abandons en raison des effets indésirables est toutefois similaire dans les deux groupes (7 % contre 8 %). L'ajout du daratumumab au lénalidomide et à la dexaméthasone augmente la toxicité, mais ce traitement apparaît généralement tolérable. La prise en charge des effets indésirables par une interruption du traitement ou une réduction de la dose permet d'en réduire la gravité et la fréquence.

Des données parcellaires de qualité de vie non publiées, issues de l'étude POLLUX, ont été appréciées. Le questionnaire utilisé, soit le *Quality-of-Life Questionnaire Core module 30* (QLQ-C30) de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (OERTC), est reconnu et validé. Notons que la proportion de sujets qui ont rempli le questionnaire QLQ-C30 à chacune des évaluations est inconnue, ce qui limite la portée des résultats. Ceux-ci semblent indiquer que l'ajout du daratumumab à l'association LD ne provoquerait pas de détérioration de la qualité de vie des patients. Toutefois, ces derniers appréciaient eux-mêmes leur qualité de vie, ce qui est une lacune importante en absence d'insu, car les bénéfices obtenus avec l'association DLD ont pu être surestimés.

Une mise à jour des données d'efficacité de l'étude POLLUX effectuée après un suivi médian de 25,4 mois a été présentée au congrès annuel de l'American Society for Clinical Oncology (ASCO) en 2017 (Bahlis). Les résultats obtenus confirment ceux qui ont été observés lors de l'analyse intermédiaire. Même si l'association DLD procure un bénéfice jugé très important sur la survie sans progression, l'ampleur de celui-ci ne peut être déterminée avec précision en raison de l'immaturation des données. L'association DLD semble également retarder l'administration d'un traitement subséquent et induire des réponses profondes et durables, par rapport à l'association LD. À cet égard, plus de réponses complètes et complètes strictes sont maintenant observées dans les deux groupes (51 % contre 21 %), par rapport à l'analyse intermédiaire et ce pourcentage est supérieur dans celui recevant l'association DLD. Notons qu'une incertitude demeure sur ces paramètres secondaires, car les analyses ont été réalisées sans correction pour leur multiplicité. En ce qui concerne la survie globale, les médianes ne sont pas atteintes lors de cette analyse et des données à plus long terme sont nécessaires pour bien évaluer ce paramètre. Toutefois, étant donné que les sujets du groupe LD ont pu recevoir le daratumumab en monothérapie à la progression de la maladie après l'analyse intermédiaire, une différence potentielle entre les groupes pourrait être masquée lors de l'analyse finale de survie globale.

En association avec le bortézomib et la dexaméthasone

L'étude CASTOR est un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et à devis ouvert, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association daratumumab/bortézomib/dexaméthasone (DBD) à celles de l'association bortézomib/dexaméthasone (BD). Elle a été réalisée chez 498 adultes atteints d'un myélome multiple récidivant ou réfractaire, ayant reçu au moins un traitement. Ces sujets présentaient un indice fonctionnel selon l'ECOG de 0 à 2 et une maladie mesurable. De plus, ils devaient avoir obtenu au moins une réponse partielle à l'un des traitements reçus. Les sujets ayant une clairance de la créatinine inférieure à 20 ml/min ou une maladie réfractaire à un inhibiteur du protéasome étaient exclus. La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon le nombre de traitements antérieurs, l'exposition au bortézomib et le stade du myélome multiple

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

selon l'ISS. Le daratumumab était administré à raison d'une dose de 16 mg/kg aux jours 1, 8 et 15 des 3 premiers cycles de 21 jours, puis au jour 1 des cycles 4 à 8. Au-delà du 8^e cycle, il a été administré toutes les quatre semaines jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. Le bortézomib, par voie sous-cutanée, et la dexaméthasone étaient administrés pour 8 cycles de 21 jours, à raison d'une dose respective de 1,3 mg/m² aux jours 1, 4, 8 et 11 et de 20 mg aux jours 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 et 12. En présence d'effets indésirables significatifs, leur administration pouvait être interrompue, mais seules les doses de bortézomib et de dexaméthasone pouvaient être réduites.

L'objectif d'évaluation principal est la survie médiane sans progression évaluée selon un algorithme informatisé. Une analyse intermédiaire était prévue au protocole pour évaluer ce paramètre, lorsqu'environ 60 % du nombre total d'événements attendus (295 événements) avaient été observés. Les seuils de signification statistique ont été corrigés pour la multiplicité des analyses de survie sans progression. De plus, celle-ci ainsi que certains paramètres secondaires ont été évalués selon une approche hiérarchisée. À la suite de cette analyse, puisque l'objectif d'évaluation principal était atteint, les patients du groupe BD ont pu recevoir le daratumumab en monothérapie à la progression de la maladie. Les principaux résultats de l'analyse intermédiaire, obtenus après un suivi médian de 7,4 mois, ainsi que ceux d'une mise à jour effectuée après 19,4 mois (Lentzsch), sont présentés au tableau suivant.

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

Principaux résultats d'efficacité de l'étude CASTOR (Palumbo 2016, EMA 2017, Lentzsch 2017)

Paramètre d'efficacité ^a	DBD (n = 251)	BD (n = 247)	RRI (IC95 % ou valeur p
ANALYSE INTERMÉDIAIRE : SUIVI MÉDIAN DE 7,4 MOIS			
Survie médiane sans progression selon l'algorithme informatisé	Non atteinte	7,2 mois	0,39 (0,28 à 0,53) p < 0,001 ^b
Délai médian avant la progression	Non atteinte	7,3 mois	0,30 (0,21 à 0,43) p < 0,001
Très bonne réponse partielle ou mieux ^{c,d}	59,2 %	29,1 %	p < 0,001
Taux de négativité de la maladie résiduelle minimale (10 ⁻⁴) ^{e,f}	13,5 %	2,8 %	p < 0,0001
Réponse tumorale objective ^{d,g}	82,9 %	63,2 %	p < 0,001
Réponse complète ou complète stricte ^{d,h}	19,2 %	9,0 %	s.o. ⁱ
MISE À JOUR DE L'ÉTUDE : SUIVI MÉDIAN DE 19,4 MOIS			
Survie médiane sans progression selon l'algorithme informatisé	16,7 mois	7,1 mois	0,31 (0,24 à 0,39) p < 0,0001
Décès ^e	23,5 %	30,4 %	n.d.
Durée médiane de la réponse ^d	18,9 mois	7,6 mois	n.d.
Délai médian avant l'administration d'un traitement subséquent	Non atteint	9,7 mois	0,30 (0,23 à 0,39)

DBD : Daratumumab/bortézomib/dexaméthasone; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; BD : Bortézomib/dexaméthasone; n.d. : Non disponible; RRI : Rapport des risques instantanés; s.o. : Sans objet.

- a Le paramètre principal ainsi que les paramètres secondaires ont été évalués selon l'ordre hiérarchique suivant : survie sans progression, délai avant la progression, très bonne réponse partielle ou mieux, taux de négativité de la maladie résiduelle minimale (10⁻⁴), réponse tumorale objective et survie globale.
- b Les résultats obtenus ont atteint le seuil de significativité prédéfini de O'Brien-Fleming de 0,0102.
- c Pourcentage de patients ayant au moins obtenu une très bonne réponse partielle déterminée selon les critères de l'International Myeloma Working Group (IMWG, Rajkumar 2011).
- d Ces analyses ont été effectuées sur la population ayant une réponse évaluable, soit 240 sujets dans le groupe DBD et 234 sujets dans le groupe BD.
- e Exprimé en pourcentage de patients.
- f Cette donnée provient du rapport d'évaluation de l'European Medicine Agency (EMA 2017).
- g Pourcentage de patients ayant au moins obtenu une réponse partielle déterminée selon les critères de l'IMWG (Rajkumar).
- h Pourcentage de patients ayant obtenu une réponse complète ou une réponse complète stricte déterminée selon les critères de l'IMWG (Rajkumar).
- i L'analyse statistique de ce paramètre est de nature exploratoire, car aucune correction n'a été effectuée pour contrôler l'inflation du risque alpha.

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

- Cette étude est d'un niveau de preuve élevé et sa qualité méthodologique est jugée satisfaisante, en raison, notamment, de limites qui pourraient affecter sa validité interne. Mentionnons entre autres que l'essai n'a pas été réalisé à l'insu des sujets et des investigateurs et le nombre de patients l'ayant quitté à leur demande ou en raison de non-observance du traitement est plus élevé dans le groupe comparateur (1,6 % contre 9,2 %). Par conséquent, des biais d'attrition et de détection sont possibles. De plus, la validité de l'algorithme informatisé n'est pas connue et l'évaluation de la réponse tumorale n'a pas été réalisée chez la population en intention de traiter.

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

- Les risques de biais de sélection et de performance sont jugés faibles.
- La survie sans progression est un paramètre d'évaluation jugé acceptable dans le contexte du traitement du myélome multiple récidivant.
- Aucune correction statistique n'a été effectuée pour contrôler l'inflation du risque alpha pour certains paramètres secondaires ni pour les analyses de sous-groupes, ce qui pourrait limiter leur interprétation.

- Par ailleurs, des réserves importantes ont été émises quant à sa validité externe :
 - L'association BD n'est pas un comparateur optimal, car elle n'est plus ou est très peu utilisée au Québec, le protocole CyBorD lui étant préféré. Néanmoins, l'INESSS le juge acceptable, car il s'agissait d'un traitement qui pouvait être administré en deuxième intention ou plus d'un myélome multiple au début de l'étude.
 - Le schéma d'administration bihebdomadaire du bortézomib n'est plus utilisé au Québec, car il peut entraîner des effets indésirables, notamment des neuropathies périphériques.
 - Le bortézomib est administré pendant un maximum de huit cycles tandis que le daratumumab est administré jusqu'à la progression de la maladie. L'INESSS est d'avis que le bortézomib aurait également dû être administré jusqu'à la progression de la maladie. Cet élément pourrait avoir désavantagé le groupe comparateur.
- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci avaient un âge médian de 64 ans, 94 % avaient un indice fonctionnel selon l'ECOG de 0 ou 1, 22 % présentaient des anomalies cytogénétiques à risque élevé et 61 % présentaient une maladie de stade II ou III selon les critères ISS. Les sujets avaient reçu un nombre médian de deux traitements antérieurs (1 à 10), dont du bortézomib (66 %), du thalidomide (49 %) et du lénalidomide (42 %). La majorité avait déjà eu une greffe de cellules souches hématopoïétiques (61 %). Environ 23 % des sujets présentaient une insuffisance rénale légère ou modérée et 4 % une insuffisance rénale grave.
- Bien qu'il y ait dans l'étude des patients en deuxième intention de traitement, la population est davantage représentative des patients qui seraient traités au Québec en troisième intention ou plus du myélome multiple. Selon les experts consultés, il s'agit d'une population ayant une maladie plus avancée que celle de l'étude POLLUX.

Les résultats provenant de l'analyse intermédiaire établissent la supériorité de l'association DBD, par rapport à l'association BD, chez les patients atteints d'un myélome multiple récidivant ou réfractaire. Malgré l'immaturation des données, une nette séparation des courbes de survie sans progression est observée tout au long du suivi et la diminution de 61 % du risque de progression ou de décès est jugée cliniquement significative. De plus, les résultats obtenus par les investigateurs ainsi que ceux de l'analyse *per protocole* et d'autres analyses de sensibilité appuient ceux obtenus à l'aide de l'algorithme informatisé. Les résultats d'analyses de sous-groupes prédéfinis indiquent que des bénéfices sur la survie sans progression ou une tendance vers des bénéfices en faveur de l'association DBD sont observés dans tous les sous-groupes évalués, y compris chez les patients ayant déjà reçu du bortézomib. Ces sous-analyses doivent être interprétées avec précaution. Par ailleurs, un pourcentage jugé élevé de patients traités avec l'association DBD a obtenu une réponse tumorale objective, y compris une réponse complète ou complète stricte, comparativement à l'association BD. Enfin, la durée médiane de cette réponse ainsi que le taux de négativité de la maladie résiduelle minimale sont en faveur de l'association DBD.

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

Les principaux effets indésirables de tous grades les plus fréquemment rapportés avec l'association DBD, comparativement à l'association BD, sont les thrombocytopénies (59 % contre 44 %), les neuropathies périphériques (47 % contre 38 %), la toux (24 % contre 13 %), la dyspnée (19 % contre 9 %) et les neutropénies (18 % contre 9 %). Les effets indésirables de grade 3 ou plus les plus fréquents dans le groupe recevant l'association DBD sont les thrombocytopénies (45 % contre 33 %) et les neutropénies (13 % contre 4 %). La fréquence des abandons en raison des effets indésirables est similaire dans les deux groupes (7 % contre 9 %). L'association DBD peut provoquer des effets indésirables significatifs, mais une interruption du traitement ou une réduction de la dose permet d'en réduire la fréquence et la gravité, ce qui rend son profil d'innocuité acceptable.

Des analyses de qualité de vie non publiées issues de l'étude CASTOR ont également été évaluées. Le questionnaire utilisé est le QLQ-C30. Plus de 85 % des sujets ont rempli ce questionnaire à chacune des évaluations dans les deux groupes. Selon les données disponibles, l'ajout du daratumumab à l'association BD ne provoquerait pas une détérioration de la qualité de vie des patients. Cependant, les bénéfices obtenus avec l'association DBD ont pu être surestimés, en raison du devis ouvert.

Une mise à jour des données d'efficacité de l'étude CASTOR, effectuée après un suivi médian de 19,4 mois, a été présentée au congrès annuel de l'ASCO en 2017 (Lentzsch). Les résultats démontrent que l'association DBD prolonge de 9,6 mois la survie sans progression des patients atteints d'un myélome multiple récidivant ou réfractaire. L'ampleur de ce gain est jugée cliniquement significative chez cette population ayant déjà reçu deux traitements en médiane. Par ailleurs, l'association DBD semble induire plus de réponses profondes et durables, par rapport à l'association BD. En effet, elle entraîne au moins une réponse complète chez 29 % des patients (contre 10 %) et prolonge la durée de la réponse de 11,3 mois, comparativement à l'association BD, ce qui est cliniquement significatif. De plus, le triplet semble également retarder l'administration d'un traitement subséquent. En ce qui concerne la survie globale, les médianes ne sont pas atteintes dans cette analyse et des données à plus long terme sont nécessaires pour bien évaluer ce paramètre. Toutefois, étant donné que les sujets du groupe BD ont pu recevoir le daratumumab en monothérapie à la progression de la maladie après l'analyse intermédiaire, une différence entre les groupes pourrait être masquée dans l'analyse finale de survie globale. Enfin, le profil d'innocuité de l'association DBD demeure similaire malgré une exposition plus longue.

Besoin de santé

Le pronostic demeure sombre pour les patients atteints d'un myélome multiple, dont la maladie a progressé à la suite d'au moins un traitement. Actuellement, en présence d'une récurrence de la maladie à la suite d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, suivie ou non d'un traitement d'entretien, ou d'une chimiothérapie chez les patients qui ne sont pas admissibles à la greffe, plusieurs options sont disponibles. Bien que l'usage de triplets pour le traitement du myélome multiple récidivant ou réfractaire soit recommandé par plusieurs sociétés savantes (Moreau 2017, NCCN 2017), aucun n'est actuellement inscrit aux listes. Le daratumumab en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone ou avec le bortézomib et la dexaméthasone constituerait des options de traitements supplémentaires. Les bénéfices cliniques observés avec les deux triplets à base de daratumumab combleraient un besoin de santé.

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

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que le daratumumab, en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone, ou avec le bortézomib et la dexaméthasone, satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement du myélome multiple récidivant ou réfractaire.

Motifs de la position unanime

- Les données proviennent d'études de niveau de preuve élevé.
- Les données permettent de reconnaître les bénéfices cliniques de l'association DLD ainsi que ceux de l'association DBD, malgré des réserves émises.
- Bien que l'ampleur du bénéfice ne puisse être établie avec précision après environ 25 mois de suivi médian, l'association DLD améliore la survie sans progression par rapport à l'association LD. La diminution de 59 % du risque de progression ou de décès observée est jugée très importante.
- Un gain de survie sans progression de 9,6 mois en faveur de l'association DBD a été observé par rapport à l'association BD. Il correspond à une diminution de 69 % du risque de progression ou de décès, ce qui est très important pour ce type de cancer. Par contre, l'association BD est très rarement utilisée au Québec et l'ampleur du bénéfice par rapport au traitement habituellement administré, soit le protocole CyBorD, est inconnue et pourrait être moindre.
- Les associations DLD et DBD permettent à une proportion très élevée de patients d'obtenir une réponse tumorale objective durable et profonde.
- Les données de survie globale sont immatures et un suivi à plus long terme est nécessaire pour bien évaluer ce paramètre.
- Bien qu'elles puissent provoquer des effets indésirables significatifs, les toxicités respectives des associations DLD et DBD sont jugées acceptables.
- Même si les résultats de qualité de vie sont empreints d'incertitude, les données évaluées laissent présager que l'ajout du daratumumab aux associations LD ou BD ne provoquerait pas une détérioration de la qualité de vie des patients.
- L'efficacité différentielle des associations DLD et DBD ne peut être déterminée, car les études POLLUX et CASTOR incluent des populations trop différentes, qui invalident toutes comparaisons. L'usage de l'une ou l'autre de ces combinaisons médicamenteuses dépendrait des traitements reçus antérieurement.
- Les deux triplets à base de daratumumab représentent des options thérapeutiques supplémentaires qui pourraient combler un besoin de santé chez certains patients à ce stade de la maladie.

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

Le prix soumis d'une fiole de 100 mg de daratumumab est de 598,02 \$ et celui d'une fiole de 400 mg est de 2 392,08 \$. En association avec LD, le coût de traitement par cycle de 28 jours est de 37 611 \$ pour chacun des deux premiers cycles, 23 258 \$ pour chacun des quatre cycles suivants et de 16 082 \$ par cycle ultérieur. En association avec BD, le coût de traitement par cycle de 21 jours est de 22 566 \$ pour chacun des trois premiers cycles, 8 214 \$ pour chacun des trois cycles suivants puis 7 179 \$ par cycle de 28 jours subséquents. Ces coûts sont plus élevés que ceux du protocole CyBorD (1 218 \$), ainsi que des

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

associations LD (8 906 \$) et pomalidomide/dexaméthasone (10 502 \$), dont les cycles sont de 28 jours. Les coûts sont calculés pour une personne d'un poids de 70 kg ou d'une surface corporelle de 1,73 m². Les pertes en médicament sont considérées dans le calcul des coûts selon leur durée de stabilité.

Du point de vue pharmacoeconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a pour objectif d'estimer les ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels des associations DLD et DBD, comparativement aux associations LD et BD, respectivement, pour le traitement des patients atteints d'un myélome multiple récidivant ou réfractaire, ayant reçu au moins un traitement. Cette analyse :

- repose sur un modèle de survie cloisonnée à trois états de santé, soit la survie sans progression de la maladie, la progression de la maladie et le décès;
- porte sur un horizon temporel de 30 ans, représentant un horizon à vie pour ces patients;
- s'appuie principalement sur les données d'efficacité et d'innocuité des études POLLUX et CASTOR. Les données de survie sans progression et de survie postprogression sont issues d'extrapolations à partir de distributions paramétriques;
- inclut des valeurs d'utilité estimées à partir des données de qualité de vie obtenues au questionnaire *5-Level version of EuroQol Group 5-Dimensions (EQ-5D-5L)*, tirées des études POLLUX et CASTOR;
- est réalisée selon une perspective sociétale dans laquelle sont considérés les coûts des médicaments, de leur administration, des traitements concomitants, des suivis de routine, des traitements subséquents, de la prise en charge des effets indésirables et des soins de fin de vie. De plus, les pertes de productivité des patients et des proches aidants, en plus des frais de transport, sont intégrées.

Ses ratios coût-utilité incrémentaux s'établissent à 159 367 \$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY), entre les associations DLD et LD, et à 120 555 \$/QALY gagné entre les associations DBD et BD. Selon les analyses de sensibilité déterministes effectuées, ceux-ci pourraient se situer respectivement entre 145 938 \$/QALY gagné et 175 385 \$/QALY gagné et entre 102 191 \$/QALY gagné et 133 470 \$/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'ils soient inférieurs ou égaux à 50 000 \$/QALY gagné ou 100 000 \$/QALY gagné est respectivement de ■ % et ■ % pour l'association DLD ainsi que respectivement de ■ % et ■ % pour l'association DBD.

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

- Gain de survie globale : Puisqu'aucun bénéfice en survie globale n'a été démontré par des données probantes, les gains moyens modélisés, d'environ ■ mois et ■ mois pour DLD et DBD respectivement, sont hautement incertains. Dans son scénario de base, l'INESSS ne considère aucun avantage de survie globale. Pour l'analyse de sensibilité, l'INESSS a exploré un scénario où un gain de survie globale serait reconnu pour les deux triplets. Toutefois, une distribution plus plausible pour prédire la survie globale de l'association LD a été choisie. Ainsi, le gain de survie globale est d'environ 28 mois, tant pour l'association DLD que pour l'association DBD, par rapport à leur comparateur.
- Horizon temporel : Étant donné que le myélome multiple est une maladie évolutive grave, que les associations DLD et DBD s'administrent à partir de la deuxième intention et que les patients atteints de cette maladie ont en moyenne 65 ans selon les études POLLUX et CASTOR, l'horizon

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

temporel de 30 ans est jugé trop long. Un horizon temporel de 15 ans constitue un compromis acceptable.

Des limites importantes de l'analyse ont été relevées; elles pourraient affecter la validité externe du modèle pharmacoéconomique. Celles-ci sont discutées ci-dessous.

- Comparateur : Pour l'association DBD, le protocole CyBorD, qui est utilisé dans la pratique clinique, constituerait un meilleur comparateur que l'association BD. Bien qu'aucune donnée clinique ne documente cette comparaison, l'hypothèse que l'efficacité de ce protocole est au moins équivalente à celle de l'association BD est crédible. Ainsi, le résultat obtenu comparativement à l'association BD pourrait correspondre à la valeur de la borne inférieure du ratio qui aurait été observée avec le protocole CyBorD.
- Durée de traitement avec l'association BD : Dans l'étude CASTOR et dans le modèle pharmacoéconomique, l'association BD est administrée deux fois par semaine pendant huit cycles. Cela ne correspond pas à la pratique actuelle au Québec, qui consiste plutôt à traiter jusqu'à la progression ou l'apparition d'une toxicité importante. Par conséquent, l'efficacité de l'association BD serait sous-estimée, ce qui sous-estimerait vraisemblablement le ratio de l'association DBD.

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

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant les associations DLD et DBD aux associations LD et BD, respectivement, pour le traitement du myélome multiple récidivant ou réfractaire, chez les patients ayant reçu au moins un traitement

Perspective sociétale		Δ AVG	Δ QALY	Δ Coût (\$)	RCUI (\$/QALY gagné)
FABRICANT					
SCÉNARIO DU FABRICANT	DLD	5,19	4,20	669 367	159 367
	DBD	2,38	1,86	223 897	120 555
INESSS^a					
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES					
1. Gain de survie globale	DLD	0	0,08	596 678	7 129 993
	DBD	0	0,08	202 361	2 566 132
2. Horizon temporel	DLD	3,98	3,24	623 595	192 693
	DBD	1,94	1,53	217 081	142 107
3. Valeurs d'utilité ^b	DLD	5,19	4,41	652 723	147 901
	DBD	2,38	2,00	219 315	109 393
SCÉNARIO DE BASE					
1+2	DLD	0	0,08	573 864	7 426 374 ^c
	DBD	0	0,08	201 462	2 556 453 ^c
BORNE INFÉRIEURE					
1 ^d +2	DLD	1,56	1,32	584 628	444 289
	DBD	1,94	1,53	217 081	142 107
BORNE SUPÉRIEURE					
1+2+3	DLD	0	0,01	573 864	Option plus coûteuse pour des bénéfices marginaux
	DBD	0	0	201 462	
ANALYSES DE SENSIBILITÉ PROBABILISTES	DLD et DBD	La probabilité est de : 0 % qu'il soit \leq à 100 000 \$/QALY gagné			

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; BD : Bortézomib/dexaméthasone; CyBorD : Cyclophosphamide/bortézomib/ dexaméthasone; DBD : Daratumumab/bortézomib/dexaméthasone; DLD : Daratumumab/lénalidomide/ dexaméthasone; LD : Lénalidomide/dexaméthasone; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental.

- a D'autres modifications, plus mineures, ont été effectuées par rapport aux scénarios de base du fabricant.
- b Les valeurs d'utilité proposées par le fabricant sont définies au moyen d'une distribution bêta, ce qui laisse un intervalle de valeurs possibles. Les valeurs les plus élevées et plausibles pour la survie sans progression et la survie post progression ont été conservées.
- c La perspective d'un système public de santé et de services sociaux a un impact marginal sur les résultats : les ratios coût-utilité différentiels seraient de 7 023 916 \$/QALY gagné et 2 125 931 \$/QALY gagné pour DLD et DBD, respectivement.
- d Pour l'analyse de sensibilité, un scénario où un gain de survie global serait reconnu pour les deux triplets est exploré. Une distribution plus plausible pour prédire la survie globale de l'association LD a été choisie. Ainsi, le gain de survie globale est d'environ 28 mois, tant pour l'association DLD que pour l'association DBD, par rapport à leur comparateur.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, les ratios coût-utilité incrémentaux sont de 7,4 M\$/QALY gagné et 2,6 M\$/QALY gagné pour les associations DLD et DBD, respectivement. Le gain en survie globale considéré dans le modèle est hautement incertain et les coûts associés à l'usage du daratumumab sont substantiels. Ainsi, ses bénéfices pour le traitement du myélome multiple se traduisent par des gains minimes en survie globale ajustée par la qualité (0,08 QALY gagné). Selon les analyses de sensibilité effectuées, les ratios pour les associations DLD et DBD seraient d'au moins

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

444 289 \$/QALY gagné et 142 107 \$/QALY gagné, respectivement. Ils pourraient aussi être plus élevés que ceux annoncés, ce qui représente des options plus coûteuses pour des bénéfices additionnels marginaux. Par ailleurs, la probabilité qu'ils soient inférieurs ou égaux à 100 000 \$/QALY gagné est de 0 %. Les associations DLD et DBD ne sont donc pas efficientes.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant présente une analyse d'impact budgétaire du remboursement du daratumumab en association avec LD, ou avec BD, pour le traitement des patients atteints d'un myélome multiple récidivant ou réfractaire, ayant reçu au moins un traitement. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques, ainsi que sur des hypothèses 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	FABRICANT	INESSS
Population admissible au traitement		
Nombre de cas incidents du myélome multiple au Québec	648	s.o.
Pourcentage de patients recevant une 2 ^e intention de traitement	55,7 %	s.o.
Nombre de personnes couvertes par la RAMQ, nouvellement traitées avec LD en 2 ^e intention de traitement ou plus pour le myélome multiple ^a	s.o.	255
Nombre de personnes à traiter (3 ans)	LD : 179, 179, 179 BD : 182, 182, 182	LD : 371, 371, 372 CyBorD : 371, 371, 372
Marché et traitements comparateurs		
Parts de marché (3 ans)	DLD : █ %, █ %, █ % DBD : █ %, █ %, █ %	DLD : 30 %, 50 %, 75 % DBD : 30 %, 55 %, 85 %
Provenance de ces parts de marché	LD pour DLD BD pour DBD	LD pour DLD CyBorD pour DBD
Coût des traitements		
Durée moyenne de traitement sur 3 ans par médicament	LD : 16,3 mois DLD : 35,6 mois BD : 5,9 mois DBD : 13,4 mois	LD : 18,3 mois DLD : 26 mois CyBorD : 9,5 mois DBD : 17,4 mois
Coûts considérés	RGAM + Établissements	RAMQ + Établissements
Coût moyen par patient traité avec les associations DLD et DBD la première année, puis les années subséquentes	DLD : 277 927 \$ puis 207 485 \$ DBD : 185 374 \$ puis 96 637 \$	DLD : 280 820 \$ puis 209 064 \$ DBD : 159 015 \$ puis 93 319 \$

BD : Bortézomib/dexaméthasone; CyBorD : Cyclophosphamide/bortézomib/dexaméthasone; DBD : Daratumumab/bortézomib/dexaméthasone; DLD : Daratumumab/lénalidomide/dexaméthasone; LD : Lénalidomide/dexaméthasone; s.o. : Sans objet.

a Valeur estimée à partir des données de facturation de la RAMQ. Ces patients représenteraient 68,9 % des personnes recevant LD en pharmacie communautaire actuellement au Québec.

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

Selon le fabricant, pour permettre le traitement de 1 094 patients, un impact budgétaire net sur trois ans de 138 975 263 \$ est estimé sur le budget des établissements et une économie de 31 830 426 \$ est estimée sur celui de la RAMQ.

Selon l'INESSS, un ensemble de valeurs et d'hypothèses a été modifié. Les changements qui ont le plus d'effet sont les suivants :

- Nombre de personnes à traiter : Les valeurs du fabricant ont été obtenues à partir de données d'incidence. L'INESSS considère plutôt les données de facturation de la RAMQ du lénalidomide, afin d'estimer le nombre de nouveaux patients traités avec l'association LD. Ensuite, il a utilisé la proportion de patients couverts par la RAMQ pour obtenir le nombre de patients qui recevront l'association DLD en établissements. Finalement, sur la base d'avis d'experts, il a supposé qu'il y aurait autant de patients qui recevraient le protocole CyBorD. Ces changements augmentent les coûts.
- Parts de marché : Celles proposées par le fabricant seraient sous-estimées et ont été augmentées. En effet, les cliniciens considèrent que les associations à trois composants sont préférables à celles n'en comportant que deux. Cette modification augmente les coûts.
- Coûts considérés : Dans son scénario où le daratumumab n'est pas inscrit, le fabricant inclut tous les patients du régime général de l'assurance médicaments (RGAM) qui auraient reçu l'association LD, qu'ils soient couverts ou non par la RAMQ. Or, l'INESSS a considéré seulement les patients assurés par la RAMQ dans son analyse. Cela augmente l'impact budgétaire.

Impacts budgétaires de l'inscription de Darzalex^{MC} à la Liste de médicaments - Établissements, utilisé en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone ou le bortézomib et la dexaméthasone pour le traitement du myélome multiple récidivant ou réfractaire chez les patients ayant reçu au moins un traitement (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements ^a	44 200 166 \$	97 297 818 \$	167 487 652 \$	308 985 635 \$
Nombre de personnes	223	542	940	1 211 ^b
IMPACT NET				
RAMQ ^c	-6 991 321 \$	-15 825 117 \$	-26 999 162 \$	-49 815 600 \$
Établissements	43 176 875 \$	95 126 775 \$	163 954 632 \$	302 258 282 \$
Total	36 185 554 \$	79 301 658 \$	136 955 469 \$	252 442 681 \$
Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles ^d			214 591 175 \$
	Pour 3 ans, coûts les plus élevés ^e			290 294 189 \$

BD : bortézomib / dexaméthasone; CyBorD : cyclophosphamide / bortézomib / dexaméthasone; DBD : daratumumab / bortézomib / dexaméthasone; DLD : daratumumab / lénalidomide / dexaméthasone; LD : lénalidomide / dexaméthasone.

a L'impact brut concerne le coût du daratumumab en association avec LD ajouté à celui en association avec BD. Lorsque seul le daratumumab est considéré, l'impact brut sur 3 ans est de 212 276 085 \$.

b Le nombre total de personnes est basé sur l'hypothèse que certains patients poursuivent leur traitement d'une année à l'autre.

c Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

d Les estimations sont réalisées en considérant une réduction de 15 % des parts de marché de DLD et DBD au profit de LD et CyBorD.

e Les estimations sont réalisées en considérant une hausse de 15 % des parts de marché de DLD et DBD au détriment de LD et CyBorD.

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

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels de 302 M\$ pourraient s'ajouter au budget des établissements, alors que des économies de 50 M\$ seraient observées sur celui de la RAMQ pour les trois premières années suivant l'inscription du daratumumab. Globalement, l'impact budgétaire net pour le système de santé serait de 252 M\$ sur trois ans. Ces estimations se basent sur l'hypothèse que 1 211 patients seraient traités au cours de ces années.

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

L'inscription du daratumumab, dont le coût de traitement individuel est élevé, représente un coût d'opportunité annuel moyen pour le système de santé québécois estimé à 84 M\$ pour le traitement de 568 personnes. Afin de mettre en perspective ces coûts et ce qu'ils représentent, voici quelques exemples comparatifs de coûts en soins de santé. Dans un contexte de ressources limitées, ce coût d'opportunité pourrait représenter des sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer afin de permettre l'inscription du médicament. Les établissements ont l'obligation d'atteindre l'équilibre budgétaire. L'ajout de nouveaux médicaments à la *Liste des médicaments – Établissements* leur impose un fardeau économique qui devient de plus en plus difficile à gérer.

Coût d'opportunité lié à l'inscription du daratumumab – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 84 147 561 \$

Comparaison		
Coûts en médicaments		
Traitement du myélome multiple récidivant ou réfractaire	148 027 \$ en coût additionnel moyen par patient	568 patients
Coûts en soins de santé		
Équivalent en nombre d'heures pour des soins infirmiers à domicile	69 \$/heure	1 219 530 heures
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	61 418 \$/place	1 370 places
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	68 000 \$/lit	1 237 lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	228 \$/jour	369 068 jours

Perspective du patient

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

Les personnes atteintes d'un myélome multiple récidivant sont confrontées à un pronostic sombre, leur espérance de vie étant généralement de moins de 5 ans. Celles-ci indiquent que la maladie cause notamment des infections, de la fatigue importante, des problèmes de mobilité, de la douleur, des troubles rénaux et des essoufflements. Tous ces symptômes peuvent nuire au patient, à sa capacité à travailler, à voyager, à faire de l'exercice, à remplir ses obligations familiales ainsi qu'à accomplir ses activités quotidiennes; ils contribuent à la détérioration de sa qualité de vie. Les personnes atteintes mentionnent également que les incertitudes liées à l'avenir et à l'accessibilité à de nouveaux médicaments engendrent fréquemment stress, anxiété et dépression, sans compter les répercussions sur leur vie familiale. À cet égard, l'effet de cette maladie sur leur vie familiale et sur leurs relations interpersonnelles est négatif. Bien que les options thérapeutiques disponibles actuellement puissent

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

être efficaces, les rechutes sont fréquentes. Par conséquent, les patients témoignent d'un besoin de nouvelles thérapies plus efficaces et sécuritaires. Dans ce contexte, ils se disent prêts à tolérer certains effets indésirables pour faire régresser la maladie, la maîtriser ou, du moins, freiner ou ralentir son évolution, diminuer les symptômes associés et prolonger la vie. Le daratumumab administré en association avec LD ou BD correspond donc au besoin thérapeutique recherché et répond aux attentes des patients.

Perspective du clinicien

Bien que plusieurs options thérapeutiques soient disponibles lorsqu'un patient atteint d'un myélome multiple rechute après l'administration d'au moins un traitement, le daratumumab a un mode d'action distinct. De plus, il a l'avantage de pouvoir être donné en association avec deux traitements de deuxième intention, soit LD ou BD. Le choix de l'une ou l'autre de ces associations se ferait principalement selon ce que le patient a reçu précédemment. Notons également que l'usage de triplets est recommandé à ce stade de la maladie, mais aucun n'est remboursé au Québec. Les études POLLUX et CASTOR démontrent que les deux triplets retardent considérablement la progression de la maladie et qu'ils permettent à un pourcentage très important de patients d'obtenir une réponse tumorale objective durable et profonde. De plus, la toxicité des triplets à base de daratumumab est acceptable; même si l'apparition d'effets indésirables relativement importants est fréquente, ceux-ci peuvent être pris en charge adéquatement. D'ailleurs, l'ajout du daratumumab à LD ou à BD ne semble pas causer de détérioration de la qualité de vie des patients.

L'absence de remboursement d'un médicament dont la valeur thérapeutique est reconnue place les cliniciens dans une position difficile des points de vue juridique, éthique et déontologique. L'évolution de ces concepts conduit en effet à conclure que le respect des principes du consentement éclairé oblige le médecin à divulguer à son patient les diverses options de traitement appropriées. Les médecins estiment qu'ils ne satisferaient pas les exigences d'un consentement éclairé s'ils ne dévoilaient pas l'existence d'une option qui n'est pas inscrite sur la *Liste des médicaments – Établissements*. Le médecin doit donc exposer les motifs de la décision ministérielle. Les cliniciens sont également conscients des problèmes d'allocation des ressources. Ils témoignent d'une grande préoccupation quant au fardeau financier que l'ajout d'une indication à ces médicaments à la liste imposerait aux établissements de santé.

Perspective du citoyen

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

Mais encore faudrait-il clarifier le sens même de l'exercice. Qu'entend-on exactement par « perspective citoyenne »? Il nous semble que ce concept devient plus clair lorsqu'on le met en parallèle avec la « perspective patient ». Celle-ci vise à donner voix aux patients et à leurs proches, à permettre la prise en compte d'éléments expérientiels qui ne peuvent être saisis par les sources classiques. Elle favorise également la prise en compte de connaissances d'un type autre que scientifique. Bien que le citoyen ait

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

fait l'expérience de la maladie, il adopte une perspective plus distanciée, mais toujours empathique. La perspective citoyenne exige de considérer la santé parmi un ensemble de biens fondamentaux que l'État doit promouvoir. Le regard citoyen est d'une ampleur plus grande que celui du contribuable; ce dernier se préoccupe de l'impact de la fiscalité, alors que le premier se préoccupe du bien de l'ensemble des citoyens et des arbitrages nécessaires pour la réalisation des biens fondamentaux que sont la santé, l'éducation, le développement durable, la culture, etc. La préoccupation de l'équité domine le regard citoyen, qui est enfin particulièrement attentif aux mesures rendant possible le débat démocratique : participation des concernés, diffusion de l'information, régulation des conflits d'intérêts. Ajoutons un élément paradoxal : le regard citoyen perçoit la diversité des conceptions du monde, des valeurs et des représentations de la vie bonne. Il favorise un vivre-ensemble qui assume la diversité.

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

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

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

L'INESSS est d'avis qu'aux yeux d'un citoyen il serait raisonnable de convenir que le daratumumab, tant en association avec LD qu'avec BD, représente une option thérapeutique qui peut être jugée valable, car elle retarde considérablement la progression de la maladie chez les patients atteints d'un myélome

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

multiple récidivant ou réfractaire. Cependant, dans une perspective de justice distributive, son remboursement ne constitue pas une décision responsable, juste et équitable, compte tenu du prix soumis par le fabricant.

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 de ne pas inscrire le daratumumab sur la *Liste – Établissements* pour le traitement du myélome multiple récidivant ou réfractaire.

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

Motifs de la position unanime

- Les associations DLD et DBD prolongent la survie sans progression de façon importante et cliniquement significative par rapport aux associations LD et BD, respectivement.
- Les associations DLD et DBD permettent à une proportion très importante de patients d'obtenir une réponse tumorale objective, comparativement aux associations LD ou BD, respectivement.
- Les associations DLD et DBD peuvent provoquer des effets indésirables significatifs, mais ces traitements apparaissent généralement tolérables.
- Selon les données évaluées, l'ajout du daratumumab aux associations LD ou BD ne provoquerait pas une détérioration de la qualité de vie des patients.
- Les associations DLD et DBD représentent des options thérapeutiques supplémentaires pour le traitement du myélome multiple récidivant ou réfractaire. Les bénéfices cliniques observés avec leur usage pourraient répondre à un besoin de santé à ce stade de la maladie.
- Comparativement au LD et au BD, les ratios coût-utilité incrémentaux du DLD et du DBD sont estimés à 7,4 M\$/QALY gagné et à 2,6 M\$/QALY gagné. Ils sont jugés trop élevés.
- Il s'agit d'un médicament coûteux et son usage engendrerait des coûts supplémentaires de 252 M\$ pour le système de santé québécois, au cours des trois premières années.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

Chaque réduction de 1 % du prix du daratumumab diminue le ratio coût-utilité incrémental, estimé par l'INESSS, de 50 695 \$/QALY gagné, lorsqu'il est utilisé avec l'association LD et de 23 936 \$/QALY gagné lorsqu'il est combiné avec l'association BD. Pour chaque diminution de 1 % de son prix, l'impact budgétaire net sur 3 ans pour le système de santé est réduit de 2 122 761 \$.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Bahlis NJ, Moreau P, Nahi H, et coll.** Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone (DRd) versus lenalidomide and dexamethasone (Rd) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): efficacy and safety update (POLLUX). [Abstract 8025]. Affiche présentée au congrès annuel de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO), 2-6 juin 2017, Chicago, Illinois, USA.
- **Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et coll.** Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016;375(14):1319-31.

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

- **European Medicines Agency.** CHMP assessment report for daratumumab (Darzalex). EMEA/H/C/004077. 23 février 2017. Disponible à: <http://www.ema.europa.eu>.
- **Lentzsch S, Weisel K, Mateos MV, et coll.** Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (DVD) versus bortezomib and dexamethasone (VD) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): efficacy and safety update (CASTOR). [Abstract 8036]. Affiche présentée au congrès annuel de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO), 2-6 juin 2017, Chicago, Illinois, USA.
- **Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, et coll.** Multiple myeloma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2017;28(suppl_4):iv52-61.
- **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** *Multiple myeloma, Version 2.2018 - october 2, 2017.* 2017. Disponible à: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf.
- **Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et coll.** Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med 2016;375(8):754-66.
- **Pulte D, Jansen L, Castro FA, et coll.** Trends in survival of multiple myeloma patients in Germany and the United States in the first decade of the 21st century. Br J Haematol 2015;171(2):189-96.
- **Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, et coll.** Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. Blood 2011;117(18):4691-5.
- **Schlafer D, Shah KS, Panjic EH, et coll.** Safety of proteasome inhibitors for treatment of multiple myeloma. Expert Opin Drug Saf 2017;16(2):167-83.
- **Sherbenou DW, Mark TM, et Forsberg P.** Monoclonal antibodies in multiple myeloma: a new wave of the future. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2017;17(9):545-54.
- **Steele JM.** Carfilzomib: A new proteasome inhibitor for relapsed or refractory multiple myeloma. J Oncol Pharm Pract 2013;19(4):348-54.

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

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