

## KYPROLIS<sup>MC</sup> – Myélome multiple

JUIN 2017

**Marque de commerce :** Kyprolis

**Dénomination commune :** Carfilzomib

**Fabricant :** Amgen

**Forme :** Poudre pour perfusion intraveineuse

**Teneurs :** 10 mg, 30 mg et 60 mg

### 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 Kyprolis<sup>MC</sup> sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du myélome multiple récidivant.

#### À l'intention du public

Kyprolis<sup>MC</sup> 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.

Kyprolis<sup>MC</sup> est donné en même temps que la dexaméthasone chez les patients dont la maladie a récidivé à la suite d'une à trois thérapies. Actuellement, lors d'une récurrence, les patients peuvent recevoir l'association Revlimid<sup>MC</sup>/dexaméthasone ou une combinaison de médicaments qui comprend Velcade<sup>MC</sup>.

Une étude de bonne qualité a servi à évaluer l'efficacité et l'innocuité de Kyprolis<sup>MC</sup> en association avec la dexaméthasone. Les résultats démontrent que cette association retarde la progression de la maladie d'environ 9,3 mois par rapport à l'association Velcade<sup>MC</sup>/dexaméthasone. On ne sait pas, pour le moment, si cette thérapie prolonge la vie, mais elle ne semble pas nuire à la qualité de vie. Ainsi, Kyprolis<sup>MC</sup> représenterait une nouvelle option de traitement qui viendrait combler un besoin de santé chez les patients.

Le coût de traitement avec Kyprolis<sup>MC</sup> en ajout à la 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 au traitement généralement utilisé au Québec, soit l'association cyclophosphamide/Velcade<sup>MC</sup>/dexaméthasone. Par ailleurs, l'INESSS estime que dans les 3 prochaines années, l'inscription de Kyprolis<sup>MC</sup> entraînerait des dépenses additionnelles d'environ 28,6 millions de dollars sur le système de santé.

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

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).

médicament est très élevé par rapport aux bienfaits démontrés, l'INESSS recommande au ministre de ne pas inscrire Kyprolis<sup>MC</sup>.

## 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 carfilzomib est un inhibiteur du protéasome de deuxième génération, sélectif et irréversible. Il agit en bloquant l'activité du protéasome, un complexe cellulaire impliqué principalement dans la dégradation et l'élimination des protéines inutiles, anormales ou endommagées qui peuvent s'accumuler dans la cellule. L'inhibition du protéasome perturbe le fonctionnement normal des cellules et plus particulièrement celui des cellules tumorales, ce qui mène à leur mort par apoptose.

Il est administré par voie intraveineuse et est notamment indiqué « en association avec la dexaméthasone, pour le traitement des patients atteints d'un myélome multiple récidivant qui ont reçu d'un à trois traitements antérieurs ». Il s'agit de la première évaluation de Kyprolis<sup>MC</sup> 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 2016, il est estimé qu'environ 660 nouveaux cas de myélome multiple ont été diagnostiqués et que 370 personnes sont décédées des suites de cette maladie. La survie médiane est estimée entre 6 ans et 8 ans (Offidani 2016, Richardson 2015, Schlafer 2017).

En première intention, le traitement du myélome multiple repose sur l'emploi du bortézomib (Velcade<sup>MC</sup> et versions génériques), un inhibiteur du protéasome, 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 ou le thalidomide (Thalomid<sup>MC</sup>), administré en association avec le melphalan (Alkeran<sup>MC</sup>) et la prednisone, sont aussi des options de traitement. À la progression de la maladie, le lénalidomide (Revlimid<sup>MC</sup>) combiné à la dexaméthasone constitue le traitement standard. Si la durée de la première rémission est suffisamment longue, le protocole CyBorD peut également

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 une option. Le pomalidomide (Pomalyst<sup>MC</sup>), 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, l'étude ENDEAVOR (Dimopoulos 2016, EMA 2016), complétée par des analyses supplémentaires (Chng 2017, Moreau 2017) ainsi que par des données de qualité de vie présentées sous forme d'affiche (Ludwig 2016), est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude ENDEAVOR est 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'association carfilzomib/dexaméthasone à celles de l'association bortézomib/dexaméthasone. Elle a été réalisée chez 929 adultes atteints d'un myélome multiple récidivant ou réfractaire, ayant reçu un à trois traitements. 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. L'usage antérieur de carfilzomib ou de bortézomib était permis selon certaines conditions. Étaient exclus les sujets ayant une clairance de la créatinine inférieure à 15 ml/min, une neuropathie périphérique de grade 2 accompagnée de douleur ou de grade 3 ou 4 au cours des 14 jours précédant la répartition aléatoire, ou une insuffisance cardiaque de classe III ou IV selon la classification du *New York Heart Association* (NYHA) La répartition aléatoire a été effectuée selon un ratio 1:1 et par stratification selon le nombre de traitements antérieurs, l'exposition à un inhibiteur du protéasome, la voie d'administration du bortézomib et le stade du myélome selon l'*International Staging System* (ISS).

Le carfilzomib était administré à raison d'une dose initiale de 20 mg/m<sup>2</sup> aux jours 1 et 2 et d'une dose de 56 mg/m<sup>2</sup> aux jours 8, 9, 15 et 16 du premier cycle de 28 jours. Pour les cycles de 28 jours subséquents, il a été administré à la dose de 56 mg/m<sup>2</sup> aux jours 1, 2, 8, 9, 15 et 16. Le bortézomib était administré par voie intraveineuse ou sous-cutanée, à raison d'une dose de 1,3 mg/m<sup>2</sup> aux jours 1, 4, 8 et 11 de chaque cycle de 21 jours. La dexaméthasone à faible dose (20 mg par jour) était quant à elle administrée aux jours 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 et 23 avec le carfilzomib et aux jours 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 et 12 avec le bortézomib. 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 temporairement ou la dose pouvait être réduite. À la progression de la maladie, les patients recevant le bortézomib ne pouvaient pas obtenir le carfilzomib.

L'objectif d'évaluation principal était la survie médiane sans progression évaluée par un comité indépendant. Une analyse intermédiaire était prévue au protocole pour évaluer ce paramètre, lorsqu'environ 75 % du nombre total d'événements attendus (526 événements) étaient observés. Les méthodes de O'Brien Fleming et de Bonferroni-Holm ont été utilisées afin d'ajuster les seuils de signification statistique pour les analyses de la survie sans progression et ceux des paramètres d'évaluation secondaires, respectivement. Les principaux résultats, selon l'analyse en intention de traiter, sont présentés au tableau suivant.

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

## Principaux résultats d'efficacité de l'étude ENDEAVOR (Dimopoulos 2016, EMA 2016)

Paramètre d'efficacité	Carfilzomib/ dexaméthasone (n = 464)	Bortézomib/ dexaméthasone (n = 465)	RRI <sup>a</sup> (IC95 %) ou valeur p
<b>ANALYSE INTERMÉDIAIRE : SUIVIS MÉDIANS DE 11,9 MOIS ET 11,1 MOIS, RESPECTIVEMENT</b>			
Survie médiane sans progression selon le comité indépendant	18,7 mois	9,4 mois	0,53 (0,44 à 0,65) p < 0,0001 <sup>b</sup>
Survie médiane sans progression selon les investigateurs <sup>c</sup>	17,7 mois	9,4 mois	0,52 (0,42 à 0,63) p < 0,0001
Survie médiane globale	Non atteinte	Non atteinte	0,79 (0,58 à 1,08)
Réponse tumorale objective <sup>d</sup>	77 %	63 %	p < 0,0001
Réponse complète ou complète stricte <sup>e</sup>	13 %	6 %	p = 0,001
Durée médiane de la réponse	21,3 mois	10,4 mois	n.d.
Délai médian avant la progression <sup>c</sup>	22,2 mois	10,1 mois	n.d.
<b>MISE À JOUR DE L'ÉTUDE<sup>c</sup> : SUIVIS MÉDIANS DE 27,3 MOIS ET 26,2 MOIS, RESPECTIVEMENT</b>			
Survie médiane sans progression selon les investigateurs	17,6 mois	9,4 mois	0,50 (0,42 à 0,60)
Survie médiane globale	Non atteinte	Non atteinte	0,81 (0,65 à 1,00)
Survie estimée à 36 mois	58,6 %	51,1 %	n.d.

a Rapport des risques instantanés (*hazard ratio*).

b Les résultats obtenus ont atteint le seuil de significativité prédéfini de O'Brien-Fleming de 0,023.

c Ces données proviennent de l'European Medicines Agency (Kyprolis), 2016.

d Pourcentage de patients ayant obtenu au moins une réponse partielle, déterminée selon les critères de l'International Myeloma Working Group (IMWG, Rajkumar 2011).

e Pourcentage de patients ayant obtenu une réponse complète ou une réponse complète stricte, déterminée selon les critères de l'IMWG (Rajkumar).

n.d. non disponible.

Les éléments clés identifiés 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 pouvant entacher sa validité interne. En effet :
  - L'essai n'a pas été réalisé à l'insu des sujets et des investigateurs. Toutefois, la survie sans progression et les réponses au traitement ont été évaluées par un comité indépendant, selon des critères reconnus, ce qui atténue les biais potentiels.
  - Bien que les biais de performance et de détection soient minorés par la présence d'un comité indépendant, un biais d'attrition est possible, car un pourcentage élevé de patients (environ 18 %) ont quitté l'étude à leur demande ou à celle des investigateurs. D'autant plus que ce pourcentage est moins élevé dans le groupe carfilzomib que dans le groupe bortézomib (64 patients contre 99 patients).
  - L'administration antérieure de bortézomib chez 54 % des sujets pourrait avoir défavorisé le traitement comparateur.
- Par ailleurs, des réserves importantes ont été émises quant à sa validité externe :
  - L'association bortézomib/dexaméthasone est un comparateur dont la pertinence est mise en doute, car, selon les experts consultés, il n'est plus ou est très peu utilisé

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).

au Québec, le protocole CyBorD lui étant préféré. L'INESSS estime que ce comparateur est probablement sous-optimal. Néanmoins, il le juge acceptable, car il s'agissait d'un traitement qui pouvait être administré en deuxième intention d'un myélome multiple au moment de l'initiation de l'étude. Par contre, l'ampleur de l'effet par rapport au protocole CyBorD est inconnue et elle pourrait être moindre que celle observée dans l'étude.

- Le schéma d'administration bihebdomadaire ou intraveineuse du bortézomib n'est plus utilisé au Québec, car il peut entraîner un taux important de neuropathies périphériques. Cela pourrait avoir mené à des réductions de doses et à des arrêts précoces de traitement. Ces éléments affectent la validité externe de l'étude et pourraient avoir favorisé le carfilzomib. Notons qu'environ 20 % des sujets ont reçu le bortézomib exclusivement par voie intraveineuse et 4 % l'ont reçu par voie intraveineuse et sous-cutanée.
- Malgré les limites identifiées, cette étude inclut un nombre suffisant de sujets, la répartition aléatoire a été réalisée adéquatement, une stratification a été effectuée selon des éléments jugés pertinents, peu de sujets ont été perdus de vue lors du suivi et peu de déviations importantes au protocole ont été observées (5 %).
- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci avaient un âge médian de 65 ans, 93 % avaient un indice fonctionnel selon l'ECOG de 0 ou 1, 23 % présentaient des anomalies cytogénétiques à risque élevé et 56 % présentaient une maladie de stade II ou III selon les critères ISS. Les sujets avaient reçu un nombre médian de 2 traitements antérieurs, dont du bortézomib (54 %), du lénalidomide (38 %) et du carfilzomib (< 1 %). La majorité avait déjà eu une greffe de cellules souches hématopoïétiques (58 %).
- La plupart des patients avaient une fonction rénale normale ou une insuffisance rénale légère (80 % avec clairance de la créatinine sérique  $\geq$  50 ml/min), ce qui correspond à la pratique clinique. Mentionnons que 6 % des patients présentaient une insuffisance rénale grave (< 30 ml/min).
- La population étudiée est représentative de celle qui serait traitée au Québec à ce stade de la maladie.
- L'objectif d'évaluation principal, la survie sans progression, est jugé acceptable dans le contexte du traitement du myélome multiple récidivant.
- L'absence de *crossover* rassure quant à la validité des données de survie globale.

Les résultats provenant de l'analyse intermédiaire établissent la supériorité de l'association carfilzomib/dexaméthasone puisque le seuil de significativité, prédéfini selon la méthode de O'Brien-Fleming, a été atteint ( $p < 0,023$ ). Cette analyse démontre que l'association carfilzomib/dexaméthasone prolonge la survie sans progression de 9,3 mois par rapport à l'association bortézomib/dexaméthasone. Cela correspond à une diminution de 47 % du risque de progression ou de décès. L'évaluation menée par les investigateurs est concordante avec celle du comité indépendant. L'ampleur de ce gain est jugée cliniquement significative chez cette population ayant déjà reçu au moins un traitement. Des analyses de sous-groupes prédéfinis indiquent que des bénéfices sur la survie sans progression en faveur de l'association carfilzomib/dexaméthasone sont observés, sans égard aux caractéristiques initiales des patients, notamment le risque cytogénétique (Chng), le nombre de traitements reçus antérieurement et l'administration antérieure de bortézomib (Moreau). À cet égard, les données de cette analyse de sous-groupes ne semblent pas indiquer que l'exposition préalable au bortézomib ait défavorisé le traitement comparateur ni surestimé l'ampleur de l'effet en faveur

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).
---

du carfilzomib (15,1 mois contre 8,1 mois; rapport des risques instantanés [RRI] de 0,56 [0,44 à 0,73]). Toutefois, ces analyses exploratoires ont une faible puissance statistique et elles ont été réalisées sans ajustement pour la multiplicité des analyses, ce qui limite leur interprétation et la portée des conclusions.

Par ailleurs, l'association carfilzomib/dexaméthasone permet à davantage de patients d'obtenir une réponse tumorale objective, incluant une réponse complète, comparativement à l'association bortézomib/dexaméthasone. De plus, la durée médiane de cette réponse est en faveur de l'association carfilzomib/dexaméthasone. Finalement, les médianes de survie globale ne sont pas atteintes dans les 2 groupes et des données à plus long terme sont nécessaires pour bien évaluer ce paramètre. À cet égard, les résultats obtenus lors d'une mise à jour *ad hoc* de l'étude ENDEAVOR, effectuée après un suivi médian de 27,3 mois dans le groupe carfilzomib/dexaméthasone et de 26,2 mois dans le groupe bortézomib/dexaméthasone, n'ont pas décelé de différence entre les groupes, mais une tendance vers un bénéfice en faveur du carfilzomib semble poindre. Notons que le pourcentage de patients en vie à 3 ans apparaît en faveur de l'association carfilzomib/dexaméthasone (EMA 2016).

Les effets indésirables de tous grades les plus fréquemment rapportés avec l'association carfilzomib/dexaméthasone, comparativement à l'association bortézomib/dexaméthasone, sont l'anémie (39 % contre 27 %), la dyspnée (28 % contre 13 %), la pyrexie (28 % contre 14 %), la toux (25 % contre 14 %), l'hypertension (25 % contre 9 %) et les spasmes musculaires (19 % contre 6 %). Le pourcentage de patients ayant expérimenté une neuropathie périphérique de grades 2 ou plus est inférieur dans le groupe carfilzomib/dexaméthasone (6 % contre 32 %). Toutefois, selon les experts consultés, la survenue des neuropathies est moins élevée en pratique que celle rapportée dans cette étude lorsque le bortézomib est administré sur une base hebdomadaire et par voie sous-cutanée. Les effets indésirables d'intérêt particulier incluent les troubles cardiaques (11 % contre 5 %). Le pourcentage d'effets indésirables de grade 3 ou plus est légèrement supérieur dans le groupe carfilzomib/dexaméthasone (73 % contre 67 %) : l'anémie (14 % contre 10 %), l'hypertension (9 % contre 3 %) et la dyspnée (5 % contre 2 %) sont plus fréquentes avec le carfilzomib. La fréquence des abandons en raison des effets indésirables est semblable dans les 2 groupes (14 % contre 16 %). L'INESSS considère que le carfilzomib associé au dexaméthasone peut provoquer des effets indésirables fréquents, dont certains peuvent être préoccupants, mais ceux-ci sont connus et peuvent être pris en charge. Une interruption temporaire du traitement ou une réduction de la dose permet d'en réduire la gravité et la fréquence. Notons que bien que les troubles cardiaques soient peu fréquents, ils doivent être surveillés étroitement lors des suivis médicaux.

Des données de qualité de vie, présentées sous forme d'affiche au congrès annuel de l'*American Society of Hematology* (ASH), en 2016 (Ludwig), sont également issues de l'étude ENDEAVOR. Les questionnaires utilisés, soit les *Quality-of-Life Questionnaire (QLQ) Core module 30 (C30)* et *Multiple Myeloma 20 items (MY20)* de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (OERTC) et le *Functional Assessment of Cancer Therapy/ Gynecologic Oncology Group Neurotoxicity (subscale questionnaire)* (FACT/GOG/Ntx), sont reconnus et validés. Notons que plus de 70 % des sujets pressentis dans les deux groupes ont rempli le questionnaire QLQ-C30 à chacune des évaluations, jusqu'à la semaine 72. Il ressort notamment de cette analyse que le score de santé globale obtenu au QLQ-C30 diminue dans les 2 groupes par rapport à la valeur initiale. Toutefois, malgré une différence statistiquement significative en faveur de l'association carfilzomib/dexaméthasone à chacune des évaluations

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).
---

jusqu'à la semaine 72, le seuil différentiel de signification clinique, qui avait été *a priori* fixé à 5 points, n'a pas été atteint à la fin de l'étude (différence de 3,51 points). Il en est de même pour chacun des autres questionnaires évalués ainsi que pour la plupart de leurs sous-échelles. De surcroît, notons que les patients appréciaient eux-mêmes leur qualité de vie, ce qui a pu surestimer les bénéfices obtenus avec l'association carfilzomib/dexaméthasone en absence d'insu, ce qui est une lacune importante dans une étude de qualité de vie. Ainsi, bien que les données portent à croire que l'association carfilzomib/dexaméthasone n'occasionnerait pas une détérioration de la qualité de vie des patients, comparativement à l'association bortézomib/dexaméthasone, l'INESSS est d'avis que l'absence d'insu rend délicate l'interprétation des résultats.

### **Besoin de santé**

Le pronostic demeure sombre pour les patients atteints d'un myélome multiple, dont la maladie a progressé à la suite d'une à trois thérapies, notamment en ce qui a trait à leur qualité de vie et à leur espérance de vie. 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, l'association lénalidomide/dexaméthasone constitue un traitement standard. Lorsqu'il est impossible de recourir à un immunomodulateur (lénalidomide, thalidomide) en raison de facteurs liés au patient (insuffisance rénale ou hépatique, comorbidités ou contre-indications) ou au traitement (usage antérieur, toxicité, état réfractaire) ou que la durée de la première rémission est suffisamment longue, un traitement à base de bortézomib est une option. Toutefois, l'usage combiné du bortézomib et de la dexaméthasone est associé à une survie médiane sans progression de moins d'un an (Dimopoulos 2015, San Miguel 2014); il n'a pas démontré d'avantage sur la survie des patients et le taux de neuropathies périphériques, pouvant être invalidant pour le patient, est élevé.

Le carfilzomib en association avec la dexaméthasone constituerait donc une option de traitement supplémentaire. Les bénéfices cliniques observés avec son usage pourraient combler un besoin de santé chez certains patients atteints d'un myélome multiple récurrent. Notons toutefois que le schéma d'administration du carfilzomib est très exigeant pour les patients.

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

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que le carfilzomib, en association avec la dexaméthasone, satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement du myélome multiple récurrent.

#### **Motifs de la position unanime**

- Malgré des réserves émises quant à la validité externe de l'étude ENDEAVOR, les données permettent de reconnaître les bénéfices cliniques de l'association carfilzomib/dexaméthasone pour le traitement du myélome multiple récurrent.
- Un gain de survie sans progression de 9,3 mois en faveur de l'association carfilzomib/dexaméthasone a été observé par rapport à l'association bortézomib/dexaméthasone. Il correspond à une diminution de 47 % du risque de progression ou de décès, ce qui est cliniquement significatif pour ce type de cancer. Par contre, l'association bortézomib/dexaméthasone est très rarement utilisée au

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).

Québec et l'ampleur du bénéfice par rapport au traitement habituellement utilisé, soit le protocole CyBorD, est inconnue et pourrait être moindre que celle observée dans cette étude.

- L'association carfilzomib/dexaméthasone permet à une proportion importante de patients d'obtenir une réponse tumorale objective durable.
- Les données de survie globale récoltées après un suivi médian d'environ 26 mois n'ont pas montré de différence entre les groupes, mais une tendance vers un bénéfice en faveur du carfilzomib semble se dessiner avec la maturation des données.
- L'association carfilzomib/dexaméthasone peut provoquer des effets indésirables significatifs, dont certains sont préoccupants, notamment les troubles cardiaques. Toutefois, ceux-ci sont connus et peuvent être pris en charge ou surveillés étroitement.
- Bien que les données de qualité de vie évaluées laissent présager que l'association carfilzomib/dexaméthasone ne semble pas détériorer la qualité de vie des patients comparativement à l'association bortézomib/dexaméthasone, les résultats sont empreints d'une grande incertitude en raison de l'absence d'insu.
- L'association carfilzomib/dexaméthasone représente une option thérapeutique supplémentaire en deuxième intention ou plus du myélome multiple, qui pourrait combler un besoin de santé chez certains patients à ce stade de la maladie. Le schéma d'administration du carfilzomib est toutefois très exigeant pour les patients.

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

Le prix de vente garanti d'un flacon à usage unique contenant 10 mg, 30 mg ou 60 mg de carfilzomib est respectivement de ■■■ \$, ■■■ \$ et ■■■ \$. Pour une personne d'une surface corporelle de 1,73 m<sup>2</sup>, le coût pour le premier cycle de traitement avec l'association carfilzomib/dexaméthasone est de ■■■ \$, tandis qu'il est de ■■■ \$ pour les autres cycles. Chaque cycle de traitement est d'une durée de 28 jours. Ces coûts sont supérieurs à celui du protocole CyBorD (2 077 \$), de l'association lénalidomide/dexaméthasone (8 916 \$) et de l'association pomalidomide/dexaméthasone (10 512 \$). Les pertes en médicaments sont considérées dans le calcul des coûts selon leur durée de stabilité ou selon la pratique usuelle en établissements de santé.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a pour objectif d'estimer les ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels de l'association carfilzomib/dexaméthasone, comparativement à l'association bortézomib/dexaméthasone pour le traitement des patients atteints d'un myélome multiple récidivant, qui ont reçu un à trois traitements antérieurs. Une comparaison avec le protocole CyBorD est également effectuée. Cette analyse :

- se base sur un modèle de survie cloisonnée à 3 états de santé, soit la survie sans progression de la maladie, la survie après la progression de la maladie et le décès;
- porte sur un horizon temporel de 20 ans, représentant un horizon à vie pour la quasi-totalité des patients;
- s'appuie principalement sur les données d'efficacité et d'innocuité de l'étude ENDEAVOR;
- inclut des valeurs d'utilité documentées à l'aide de l'étude de van Agthoven (2004);
- est réalisée selon une perspective sociétale où sont considérés les coûts des médicaments et de leur administration, du suivi médical, de la prise en charge de la maladie et des effets indésirables ainsi que les coûts de fin de vie. À ceux-ci s'ajoutent les

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).

coûts indirects, soit la perte de salaire des patients et des aidants naturels, les coûts de transport et les dépenses personnelles.

**Ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels de l'association carfilzomib/dexaméthasone, comparativement à l'association bortézomib/dexaméthasone (fabricant) ou au protocole CyBorD (INESSS) pour le traitement des patients atteints d'un myélome multiple récidivant, qui ont reçu un à trois traitements**

	Carfilzomib/ dexaméthasone	Bortézomib/ dexaméthasone	Résultat différentiel
<b>Fabricant (HORIZON TEMPOREL DE 20 ANS ET PERSPECTIVE SOCIÉTALE)</b>			
Année de vie par patient			
QALY par patient			
Coût total par patient	\$	\$	\$
Ratio coût-efficacité différentiel			\$/AVG
Ratio coût-utilité différentiel			\$/QALY gagné
Analyses de sensibilité	Déterministes	\$/QALY gagné à \$/QALY gagné	
	Probabilistes	La probabilité est de : % qu'il soit inférieur à 100 000 \$/QALY gagné.	
	Carfilzomib/ dexaméthasone	Protocole CyBorD	Résultat différentiel
<b>INESSS (HORIZON TEMPOREL DE 10 ANS ET PERSPECTIVE SOCIÉTALE)</b>			
Année de vie par patient	3,87	3,27	≤ 0,60 <sup>a</sup>
QALY par patient	2,76	2,30	≤ 0,46 <sup>a</sup>
Coût total par patient	318 123 \$	144 429 \$	173 694 \$
Ratio coût-efficacité différentiel			≥ 291 751 \$/AVG <sup>a</sup>
Ratio coût-utilité différentiel			≥ 377 079 \$/QALY gagné <sup>a</sup>
Analyses de sensibilité	Déterministes	≥ 342 623 \$/QALY gagné <sup>a,b</sup> à ≥ 397 881 \$/QALY gagné <sup>a,c</sup>	
Autres indicateurs pharmacoeconomiques	≥ 10 353 \$ par mois additionnel de survie sans progression <sup>d</sup>		
	≥ 1 325 685 \$ par patient additionnel ayant une réponse tumorale objective <sup>d,e</sup>		
	Ratio différentiel <sup>a</sup> selon une réduction de prix du carfilzomib de :		
	30 % : ≥ 249 157 \$/QALY gagné		
	40 % : ≥ 206 516 \$/QALY gagné		
50 % : ≥ 163 876 \$/QALY gagné			
60 % : ≥ 121 235 \$/QALY gagné			
70 % : ≥ 78 595 \$/QALY gagné			

AVG : année de vie gagnée; CyBorD : cyclophosphamide/bortézomib/dexaméthasone; QALY : année de vie pondérée par la qualité.

- a Le gain de survie globale modélisé est hautement incertain et le gain de survie sans progression pourrait être surestimé, comparativement au protocole CyBorD. Par conséquent, les résultats différentiels sont potentiellement surestimés et, donc, les ratios différentiels sous-estimés.
- b Ratio estimé en considérant les valeurs d'utilité d'une population atteinte d'un myélome multiple récidivant ou réfractaire, ayant reçu 2 traitements antérieurs (NICE 2017).
- c Ratio estimé en utilisant la distribution paramétrique Weibull pour les deux traitements, pour estimer le gain de survie sans progression.
- d Le gain d'efficacité pourrait être surestimé comparativement au protocole CyBorD.
- e Pourcentage de patients ayant obtenu au moins une réponse partielle déterminée selon les critères de l'International Myeloma Working Group (IMWG, Rajkumar 2011).

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).

Dans l'ensemble, ce modèle pharmacoéconomique est d'une qualité méthodologique adéquate. L'INESSS s'est interrogé sur certains éléments clés de l'analyse, susceptibles d'affecter l'estimation des ratios différentiels, notamment :

- Choix du comparateur : Étant donné que l'association bortézomib/dexaméthasone est rarement utilisée en pratique clinique, l'INESSS a considéré comme comparateur le protocole CyBorD. Toutefois, aucune donnée clinique ne documente cette comparaison. Selon l'avis d'experts, l'efficacité de cette association serait au moins équivalente à celle de l'association carfilzomib/dexaméthasone. Ainsi, le gain en survie sans progression de l'association carfilzomib/dexaméthasone par rapport au protocole CyBorD pourrait être surestimé. Néanmoins, les données d'ENDEAVOR sont utilisées et permettent de quantifier la valeur minimale du ratio coût-utilité différentiel entre ces deux traitements.
- Gain de survie globale : Les données de l'étude ENDEAVOR sont immatures. Le gain modélisé d'environ 7 mois est donc incertain. Ainsi, le ratio pourrait être plus élevé advenant un bénéfice moindre.
- Horizon temporel : Étant donné que le myélome multiple est une maladie évolutive grave, que le carfilzomib s'administrera après un à trois traitements et qu'il existe de l'incertitude au regard de son efficacité au long terme, l'horizon temporel de 20 ans est jugé trop long. Un horizon temporel de 10 ans constitue un compromis acceptable. Les ratios estimés s'en trouvent grandement affectés à la hausse.
- Valeurs d'utilité : Dans l'état de survie sans progression, la valeur considérée par le fabricant est jugée surestimée. Elle est mesurée chez une population atteinte d'un myélome multiple n'ayant jamais été traitée (Van Agothven), alors que les patients visés par l'association carfilzomib/dexaméthasone ont une récurrence de leur maladie et ont déjà reçu au moins un traitement. De plus, le déclin d'utilité de la progression est jugé très important par les experts. Les valeurs d'utilité considérées antérieurement dans l'évaluation de l'association carfilzomib/lénalidomide/dexaméthasone sont retenues, ce qui accroît les ratios différentiels.
- Pertes en médicament : L'INESSS a diminué leur importance en raison des formats disponibles, ce qui affecte à la baisse la valeur des ratios différentiels.

La modification par l'INESSS de l'horizon temporel et des valeurs d'utilité augmente les ratios différentiels estimés par le fabricant et ceux-ci se situent au-dessus des valeurs jugées acceptables.

#### Autres indicateurs pharmacoéconomiques

L'INESSS a considéré d'autres indicateurs pharmacoéconomiques afin de mettre en perspective l'efficacité du traitement. Ces autres indicateurs reposent sur différentes variables cliniques ou économiques permettant d'apprécier dans son ensemble le rapport différentiel entre le coût et l'efficacité de l'association carfilzomib/dexaméthasone comparativement au protocole CyBorD. Malgré les limites de telles comparaisons, ces ratios sont jugés élevés, voire très élevés.

#### **Conclusion sur les aspects économique et pharmacoéconomique**

Selon l'INESSS, le ratio coût-efficacité différentiel de l'association carfilzomib/dexaméthasone est d'au moins 291 751 \$ par année de vie gagnée par rapport au protocole CyBorD. Pour sa part, le ratio coût-utilité différentiel est minimalement de 377 079 \$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné). En effet, le gain de survie globale généré par le modèle est hautement incertain et le gain de survie sans progression pourrait être surestimé

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).
---

comparativement au protocole CyBorD. Des analyses de sensibilité déterministes ont été effectuées et elles ont généré des ratios coût-utilité différentiels variant d'au moins 342 623 \$/QALY gagné à au moins 397 881 \$/QALY gagné. Ces valeurs sont jugées très élevées par l'INESSS. Les autres indicateurs pharmacoéconomiques sont aussi jugés élevés. Pour l'ensemble de ces raisons, l'INESSS considère que l'association carfilzomib/dexaméthasone ne représente pas une option de traitement coût-efficace et qu'elle ne satisfait donc pas aux critères économique et pharmacoéconomique pour le traitement du myélome multiple récidivant.

#### **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 pour le remboursement du carfilzomib en association avec la dexaméthasone, pour le traitement des patients atteints d'un myélome multiple récidivant, qui ont reçu d'un à trois traitements antérieurs. Elle repose sur des données épidémiologiques, ainsi que sur des hypothèses appuyées par des études cliniques et l'opinion d'experts. Dans cette analyse, il est supposé que :

- Le nombre de personnes atteintes d'un myélome multiple au Québec serait de 1 596 et qu'environ ■■■ % de celles-ci seraient traitées en première intention. De ces ■■■ personnes, ■■■ % présenteraient une récurrence à ce traitement.
- ■■■ ces patients seraient admissibles à recevoir le carfilzomib en ajout à la dexaméthasone, soit ■■■ patients pour la première année, ■■■ pour la deuxième année et ■■■ pour la troisième année.
- Les parts de marché de l'association carfilzomib/dexaméthasone seraient de ■■■ %, ■■■ % et ■■■ % pour les trois années suivant son inscription.
- Ces parts proviendraient à ■■■ % des patients prenant l'association ■■■ et à ■■■ % de ceux recevant ■■■.
- La durée de traitement avec l'association carfilzomib/dexaméthasone serait de ■■■ cycles. Celle avec l'association ■■■ et le ■■■ serait respectivement de ■■■ cycles et de ■■■ cycles.

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).

**Impact budgétaire de l'inscription de Kyprolis<sup>MC</sup> en association avec la dexaméthasone à la Liste des médicaments – Établissements pour le traitement des patients atteints d'un myélome multiple récidivant**

		An 1	An 2	An 3	Total	
<b>IMPACT BRUT</b>						
Fabricant	Établissement <sup>a</sup>	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$	
	Nombre de personnes	■	■	■	■	
INESSS	Carfilzomib seulement	6 136 362 \$	13 080 995 \$	11 858 414 \$	31 075 771 \$	
	Nombre de personnes	69	109	116	155 <sup>b</sup>	
<b>IMPACT NET</b>						
Fabricant	Établissements	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$	
	RAMQ <sup>c</sup>	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$	
	Total	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$	
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles				■ \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés				■ \$
INESSS	Établissements	5 547 402 \$	12 131 606 \$	10 892 636 \$	28 571 644 \$	
	RAMQ <sup>d</sup>	-3 820 \$	-3 499 \$	-4 874 \$	-12 193 \$	
	Total	5 543 582 \$	12 128 107 \$	10 887 762 \$	28 559 451 \$	
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles <sup>e</sup>				22 850 617 \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés <sup>f</sup>				38 187 491 \$

a Les estimations incluent le coût en médicament du carfilzomib et de la dexaméthasone.

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

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

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

e Les estimations considèrent des parts de marché de l'association carfilzomib/dexaméthasone de 4,2 %, 5,1 % et 6 % au cours des 3 prochaines années.

f Les estimations considèrent des parts de marché de l'association carfilzomib/dexaméthasone de 7 %, 8,5 % et 10 % au cours des 3 prochaines années.

Plusieurs hypothèses émises par le fabricant ont été modifiées par l'INESSS, notamment :

- Proportion de patients qui reçoivent un traitement de première intention : Cette proportion a été augmentée à 95 %, car la plupart des patients recevront un traitement. Cela augmente l'impact budgétaire.
- Proportion de patients qui ont une récurrence : Comme il s'agit d'une maladie incurable, la quasi-totalité des patients auront une récurrence après un traitement de première intention. Cette valeur a été fixée à 90 %, ce qui augmente le nombre de personnes admissibles à recevoir le carfilzomib et, par le fait même, l'impact budgétaire.
- Parts de marché : Les parts de marché ont légèrement été abaissées à 5,3 %, 6,4 % et 7,5 % au cours des 3 prochaines années. En effet, le carfilzomib est administré en établissements à raison de 2 fois par semaine pendant 3 semaines par cycle de 28 jours, ce qui peut être exigeant pour le patient et ses proches aidants. Ce changement réduit les coûts supplémentaires.
- Appropriation des parts de marché : Les parts de l'association carfilzomib/dexaméthasone proviendraient à 70 % du protocole CyBorD. Pour le reste, il est supposé que l'association carfilzomib/dexaméthasone sera utilisée en 4<sup>e</sup> ou 5<sup>e</sup> intention après l'usage 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).

différentes thérapies du myélome multiple, en raison des modalités d'administration. Ces hypothèses accroissent l'impact budgétaire.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, l'inscription du carfilzomib à la *Liste des médicaments – Établissements* engendrerait des coûts additionnels aux établissements, estimés à 28,6 M\$ pour les trois premières années (moyenne de 9,5 M\$/an). Ces estimations se basent sur le traitement de 155 patients avec le carfilzomib au cours de ces années (moyenne de 98 patients/an). Notons que l'impact budgétaire net varie grandement selon les parts de marché retenues.

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

L'inscription du carfilzomib, dont le coût de traitement individuel est très élevé, représente un coût d'opportunité annuel moyen pour le système de santé québécois estimé à 9,5 M\$ pour le traitement de 98 patients. 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 carfilzomib – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 9 519 817 \$**

<b>Comparaison</b>		
<b>COÛTS EN MÉDICAMENTS</b>		
Traitement du myélome multiple récidivant avec l'association carfilzomib/dexaméthasone	97 141 \$ en coût additionnel moyen par patient	98 personnes
<b>COÛTS EN SOINS DE SANTÉ</b>		
Équivalent en nombre d'heures pour des soins infirmiers à domicile	69 \$/heure	137 968 heures
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	61 418 \$/place	155 places
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	68 000 \$/lit	140 lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	228 \$/jour	41 754 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, des troubles rénaux, des problèmes de mobilité, de la fatigue, de la douleur et des essoufflements. Tous ces symptômes peuvent nuire au rendement du 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 leur qualité de vie. Les personnes atteintes mentionnent également que les incertitudes liées à

<p>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).</p>
--

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 être efficaces, les rechutes sont fréquentes. Par conséquent, les patients témoignent d'un besoin pour de nouvelles thérapies efficaces et sécuritaires. Dans ce contexte, ils se disent prêts à tolérer des effets indésirables importants pour faire régresser la maladie, la maîtriser ou, du moins, freiner ou ralentir son évolution, diminuer les symptômes associés et prolonger la vie. Le carfilzomib administré en association avec la dexaméthasone correspond donc au besoin thérapeutique recherché, bien que sa fréquence d'administration soit jugée incommode, voire très exigeante. En effet, le carfilzomib doit être administré par voie intraveineuse deux fois par semaine.

### **Perspective du clinicien**

Lorsqu'un patient atteint d'un myélome multiple rechute après l'administration d'au moins un traitement, plusieurs options thérapeutiques sont disponibles, selon ce qu'il a reçu précédemment. Le carfilzomib est un inhibiteur sélectif du protéasome qui possède un mode d'action distinct du bortézomib. Il pourrait être donné en association avec la dexaméthasone pour traiter la rechute lorsqu'un immunomodulateur n'est plus efficace ou est contre-indiqué. Cela pourrait le positionner en deuxième intention à la suite d'un traitement d'entretien post greffe avec le lénalidomide ou en troisième intention après un traitement associant le lénalidomide à la dexaméthasone. Une étude de niveau de preuve élevé (ENDEAVOR) démontre que l'association carfilzomib/dexaméthasone allonge d'un peu plus de 9 mois la survie sans progression des patients, par rapport à l'association bortézomib/dexaméthasone, et qu'elle permet à un peu plus de 75 % d'entre eux d'obtenir une réponse tumorale objective durable, ce qui est très important. Bien que l'apparition d'effets indésirables relativement importants soit fréquente, ceux-ci sont maintenant bien connus et peuvent être pris en charge adéquatement. La survenue de neuropathies périphériques est moins fréquente avec ce traitement qu'avec le bortézomib, mais une attention particulière doit toutefois être portée lors des suivis, à l'apparition d'éventuels troubles cardiaques. Malheureusement, bien que ce traitement soit efficace, son schéma d'administration est très exigeant pour les patients et en conséquence, il est généralement offert aux patients motivés qui n'ont pas de difficulté à se rendre plusieurs fois par semaine à l'hôpital.

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 aux exigences d'un consentement éclairé s'ils ne dévoilaient pas l'existence d'une option qui n'est pas inscrite à la *Liste des médicaments – Établissements*.

Le médecin doit donc exposer les motifs de la décision ministérielle et l'existence de la mesure de nécessité médicale particulière prévue à l'article 116 de la Loi sur les services de santé et les services sociaux. Le médecin peut être appelé à faire cette demande. Cette mesure s'inscrit dans un processus administratif moins transparent que l'évaluation réalisée par l'INESSS et pour lequel il n'existe pas de mécanisme de reddition de compte explicite.

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 cliniciens sont également conscients des problèmes d'allocation des ressources. Dans ce contexte, ils considèrent qu'un suivi étroit est requis et que le traitement doit être arrêté dès la progression de la maladie.

### **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 personnes atteintes de LLC 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 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

<p>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).</p>
--

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 carfilzomib représente une option thérapeutique qui peut être jugée importante, puisqu'elle permet de prolonger d'environ 9 mois la survie sans progression des patients atteints d'un myélome multiple récidivant par rapport au bortézomib, tous deux en association avec la dexaméthasone. Cependant, considérant le fardeau financier important que l'inscription de ce médicament pourrait engendrer, il craint que cela nuise à l'accès aux soins de santé de base. Dans une perspective de justice distributive, son remboursement ne constitue pas une décision responsable, juste et équitable, compte tenu du coût 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 qu'il n'est pas raisonnable d'inscrire le carfilzomib utilisé en association avec la dexaméthasone sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du myélome multiple récidivant.

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

#### **Motifs de la position unanime**

- L'association carfilzomib/dexaméthasone prolonge la survie sans progression des patients de 9,3 mois, comparativement à l'association bortézomib/dexaméthasone. Cette dernière est toutefois rarement utilisée au Québec et l'ampleur du bénéfice par rapport aux traitements usuels à ce stade de la maladie est inconnue, mais elle pourrait être surestimée.
- L'association carfilzomib/dexaméthasone permet d'obtenir une réponse tumorale objective chez une proportion de patients plus importante qu'avec l'association bortézomib/dexaméthasone.
- Bien qu'elle puisse provoquer des effets indésirables significatifs, ceux-ci sont connus et peuvent être pris en charge ou surveillés étroitement.
- L'appréciation des données de qualité de vie est incertaine en absence d'insu.

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).

- L'association carfilzomib/dexaméthasone représente une option thérapeutique supplémentaire qui pourrait combler un besoin de santé à ce stade de la maladie chez certains patients.
- Comparativement au protocole CyBorD, le ratio coût-utilité différentiel de l'association carfilzomib/dexaméthasone est estimé à plus de 377 079 \$/QALY gagné, compte tenu notamment de l'incertitude sur le gain de survie globale. Cette valeur est jugée très élevée.
- Il s'agit d'un médicament très coûteux et son usage engendrerait d'importants coûts sur le budget des établissements, de l'ordre de 28,6 M\$ pour les 3 premières années.
- À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, l'inscription du carfilzomib ne constituerait pas une décision responsable, juste et équitable.

#### PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Chng WJ, Goldschmidt H, Dimopoulos MA, et coll.** Carfilzomib-dexamethasone vs bortezomib-dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma by cytogenetic risk in the phase 3 study ENDEAVOR. *Leukemia* 2017 Feb 3. [Epub ahead of print].
- **Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, et coll.** Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol* 2016;17(1):27-38.
- **Dimopoulos MA, Orłowski RZ, Facon T, et coll.** Retrospective matched-pairs analysis of bortezomib plus dexamethasone versus bortezomib monotherapy in relapsed multiple myeloma. *Haematologica* 2015;100(1):100-6.
- **European Medicines Agency.** CHMP Group of variations including an extension of indication assessment report for carfilzomib (Kyprolis). EMEA/H/C/003790/II/0000/G. 26 mai 2016. Disponible à: <http://www.ema.europa.eu>.
- **Ludwig H, Moreau P, Dimopoulos MA, et coll.** Health-related quality of life results from the open-label, randomized, phase III ENDEAVOR trial evaluating carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. Affiche présentée au congrès annuel de l'American Society of Hematology (ASH); Dec 3-6, 2016, San Diego, USA.
- **Moreau P, Joshua D, Chng WJ, et coll.** Impact of prior treatment on patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in the phase 3 ENDEAVOR study. *Leukemia* 2017;31(1):115-22.
- **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Pomalidomide with dexamethasone for treating relapsed and refractory multiple myeloma after at least two regimens including lenalidomide and bortezomib (review of TA338) Committee papers. 11 janvier 2017. Disponible à: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA427/documents/committee-papers>.
- **Offidani M, Corvatta L, Gentili S, et coll.** Oral ixazomib maintenance therapy in multiple myeloma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2016;16(1):21-32.
- **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.
- **Richardson PG, Moreau P, Laubach JP, et coll.** The investigational proteasome inhibitor ixazomib for the treatment of multiple myeloma. *Future Oncol* 2015;11(8):1153-68.
- **San-Miguel JF, Hungria VT, Yoon SS, et coll.** Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(11):1195-206.

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).

- **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.
- **Steele JM.** Carfilzomib: A new proteasome inhibitor for relapsed or refractory multiple myeloma. *J Oncol Pharm Pract* 2013;19(4):348-54.
- **van Agthoven M, Segeren CM, Buijt I, et coll.** A cost-utility analysis comparing intensive chemotherapy alone to intensive chemotherapy followed by myeloablative chemotherapy with autologous stem-cell rescue in newly diagnosed patients with stage II/III multiple myeloma; a prospective randomised phase III study. *Eur J Cancer* 2004;40(8):1159-69.

*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).