

## REBLOZYL<sup>MC</sup>

### *Bêta-thalassémie – anémie dépendante des transfusions de globules rouges*

**Avis transmis au ministre en mai 2021**

**Marque de commerce :** Reblozyl

**Dénomination commune :** Luspatercept

**Fabricant :** B.M.S.

**Forme :** Poudre injectable sous-cutanée

**Teneurs :** 25 mg et 75 mg

### **Inscription – Avec conditions**

---

#### **RECOMMANDATION**

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Reblozyl<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments, pour le traitement des patients présentant une anémie dépendante des transfusions de globules rouges (ADT) associée à une bêta-thalassémie (BT), si les conditions suivantes sont respectées.

#### **Conditions**

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

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

- ◆ pour le traitement des adultes présentant une anémie associée à une bêta( $\beta$ )-thalassémie.

À l'instauration du traitement, la personne :

- doit avoir un diagnostic confirmé de bêta thalassémie (y compris un diagnostic d'hémoglobine E/ $\beta$ -thalassémie ou de  $\beta$ -thalassémie combinée à l'alpha[ $\alpha$ ]-thalassémie);  
et
- doit nécessiter des transfusions régulières de globules rouges définies par  $\geq 6$  culots de globules rouges transfusés et sans période d'indépendance aux transfusions de  $> 35$  jours pendant les 24 semaines précédant le début du traitement;  
et
- ne doit pas être atteinte d'hémoglobine S/ $\beta$ -thalassémie ou d' $\alpha$ -thalassémie.

Les autorisations sont données à raison d'une dose maximale de 1,25 mg/kg de luspatercept toutes les 3 semaines.

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

La durée maximale de chaque autorisation est de 6 mois.

Lors d'une demande pour la poursuite du traitement, le médecin doit fournir les données qui permettent de démontrer les effets bénéfiques du traitement, soit une réduction de  $\geq 4$  culots de globules rouges transfusés pendant une période de 24 semaines par rapport aux valeurs de base avant le début du traitement avec le luspatercept.

## Évaluation

### DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le luspatercept est une protéine de fusion recombinante de deux chaînes identiques, chacune composée d'une forme modifiée du domaine extracellulaire (DEC) du récepteur de l'activine humaine de type IIB (ActRIIB) lié au domaine Fc de l'immunoglobuline G1 (IgG1) humaine. Ce traitement agit au stade avancé de la maturation des précurseurs des érythrocytes en bloquant les protéines de la famille des facteurs de croissance transformants bêta (TGF- $\beta$ ), responsables du blocage de l'érythropoïèse dans la BT. Le luspatercept s'administre par voie sous-cutanée et est indiqué « pour le traitement des patients adultes présentant une anémie dépendante des transfusions de globules rouges (GR) associée à une bêta ( $\beta$ )-thalassémie ». Il s'agit de la première évaluation de Reblozyl<sup>MC</sup> par l'INESSS.

### VALEUR THÉRAPEUTIQUE

#### Contexte de la maladie

La BT est une anémie héréditaire autosomale récessive caractérisée par la réduction ou l'absence de la synthèse de la chaîne bêta ( $\beta$ )-globine et causée par une ou plusieurs mutations du gène de la  $\beta$ -globine humaine (*HBB*). La réduction ou l'absence de production de ces chaînes mène ultimement à la mort des globules rouges par apoptose, processus appelé érythropoïèse inefficace. Les individus atteints de la forme majeure de la maladie sont généralement diagnostiqués lors de la petite enfance et doivent recevoir des transfusions régulières de globules rouges pour leur survie. En l'absence de traitement, les individus atteints de la forme majeure ont une espérance de vie réduite et peuvent développer plusieurs complications incluant des retards de croissance, une musculature faible, des masses provenant de l'hématopoïèse extramédullaire ou des changements du squelette (Sayani 2009). La prévalence mondiale de BT est estimée à 1-9 cas de BT par million d'habitants, mais celle-ci varie beaucoup d'un pays à l'autre (Orphanet).

Les traitements usuels pour les individus atteints de la forme majeure de BT sont les transfusions régulières de globules rouges couplées à des chélateurs du fer. Les transfusions se font généralement toutes les trois à quatre semaines pour maintenir un taux d'hémoglobine prétransfusionnel entre 90 et 100 g/l. Une splénectomie peut être recommandée si le volume de transfusion annuel est trop important. Le seul traitement curatif est la greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques, laquelle est réservée aux enfants; cela est dû au fait que les complications liées à une telle intervention augmentent avec l'âge. L'accumulation de fer provoquée par les transfusions fréquentes de globules rouges engendre plusieurs comorbidités chez ces patients. La déféroxamine est le seul chélateur du fer inscrit sur les *Listes des médicaments*. Elle s'administre par voie intraveineuse ou sous-cutanée à l'aide d'une pompe sur plusieurs heures et doit être prise cinq à sept jours par semaine. Les réactions

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

indésirables associées à la prise de cet agent sont, par exemple, les réactions au site d'injection, la prédisposition aux infections par *Yersinia*, des réactions allergiques et, aux doses plus fortes, des troubles de l'ouïe et de l'oreille interne ainsi que des troubles oculaires (Sayani 2009). Notons que d'autres chélateurs oraux, le déféripone et le déférasirox, sont également utilisés, parfois même en première intention de traitement, bien que ceux-ci ne soient pas inscrits sur les listes des médicaments.

### **Besoin de santé**

La BT dépendante des transfusions est une maladie rare pour laquelle les traitements usuels tels que les transfusions sanguines et les chélateurs du fer ne comblent que partiellement les besoins, particulièrement chez les patients qui ne sont pas admissibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Ainsi, il y a un important besoin de santé à combler. Idéalement, les traitements permettraient de libérer les patients de leur dépendance aux transfusions de globules rouges. Sont aussi souhaitables des traitements qui réduisent la fréquence des transfusions et le nombre moyen de culots transfusés, de façon à permettre une réduction de l'utilisation des chélateurs du fer ainsi que les complications associées à une surcharge en fer. Considérant que les transfusions répétées et l'utilisation des chélateurs du fer représentent déjà un fardeau important pour les patients, les traitements ajoutés doivent être associés à un profil d'innocuité acceptable.

### **Analyse des données**

Parmi les données analysées, l'étude BELIEVE (Cappellini 2020) a été retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. De plus, l'INESSS a apprécié une affiche (Taher 2020) présentant des données complémentaires de cette même étude.

L'étude BELIEVE est un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo. Elle a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du luspatercept chez des patients atteints d'ADT associée à une BT, y compris ceux atteints d'hémoglobine E/ $\beta$ -thalassémie et de  $\beta$ -thalassémie combinée à l' $\alpha$ -thalassémie. Cette étude a été réalisée sur 336 adultes. Pour être admis, les patients devaient notamment avoir reçu entre 6 et 20 culots de globules rouges, sans période d'indépendance aux transfusions de plus de 35 jours, pendant les 24 semaines précédant la répartition aléatoire. Les patients atteints d'hémoglobine S/ $\beta$ -thalassémie ou d' $\alpha$ -thalassémie étaient exclus. La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon la région géographique (Amérique du Nord et Europe, Moyen-Orient et Afrique du Nord ou Asie-Pacifique). Les patients ont été répartis selon un ratio 2:1 pour recevoir 1 mg/kg de luspatercept ou un placebo par voie sous-cutanée toutes les 3 semaines, en ajout aux traitements usuels pendant 48 semaines. Ces derniers incluaient notamment les transfusions de globules rouges et les chélateurs du fer. En présence d'effets indésirables significatifs liés aux traitements, la dose de luspatercept pouvait être réduite jusqu'à 0,6 mg/kg. En l'absence de réponse, la dose pouvait être augmentée à 1,25 mg/kg.

Le paramètre d'évaluation principal est la proportion de patients présentant une réduction de  $\geq 33\%$  de la charge transfusionnelle de globules rouges, avec une réduction de  $\geq 2$  culots de la semaine 13 à la semaine 24, par rapport aux valeurs initiales. Le contrôle de l'erreur de type I pour la multiplicité des analyses est réalisé par un classement hiérarchique des paramètres secondaires principaux, avec une signification statistique pour un test bilatéral fixée à une valeur p inférieure ou égale à 0,05. Les principaux résultats sur l'efficacité, selon l'analyse sur la population en intention de traitement, sont présentés dans le tableau suivant.

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

## Principaux résultats d'efficacité de l'étude BELIEVE (Cappellini 2020, EMA 2020)

Paramètre d'évaluation <sup>a</sup>	Luspatercept (n = 224)	Placebo (n = 112)	Différence <sup>b</sup> (IC95 %) Valeur p
Réduction de ≥ 33 % et ≥ 2 culots de la charge transfusionnelle de la semaine 13 à la semaine 24 (%) <sup>c,d</sup>	21,4	4,5	17,0 (10,4 à 23,6) p < 0,0001
Réduction de ≥ 33 % et ≥ 2 culots de la charge transfusionnelle de la semaine 37 à la semaine 48 (%) <sup>c,d</sup>	19,6	3,6	16,1 (9,8 à 22,3) p < 0,0001
Réduction de ≥ 50 % et ≥ 2 culots de la charge transfusionnelle de la semaine 13 à la semaine 24 (%) <sup>c,d</sup>	7,6	1,8	5,8 (1,6 à 10,1) p = 0,03
Réduction de ≥ 50 % et ≥ 2 culots de la charge transfusionnelle de la semaine 37 à la semaine 48 (%) <sup>c,d</sup>	10,3	0,9	9,4 (5,0 à 13,7) p = 0,0017
Réduction moyenne de la charge transfusionnelle de la semaine 13 à la semaine 24 en nombre de culots <sup>c</sup>	-0,67	0,66	-1,35 (-1,77 à -0,93) p < 0,0001

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %.

- a Le contrôle de l'erreur de type I pour la multiplicité des analyses est réalisé par un classement hiérarchique des paramètres secondaires principaux, avec une signification statistique pour un test bilatéral fixée à une valeur  $p \leq 0,05$ . L'ordre d'apparition des paramètres reflète cette hiérarchie.
- b Différence de la moyenne des moindres carrés entre les groupes.
- c Réduction comparativement à la valeur initiale, définie comme la charge transfusionnelle durant les 12 semaines précédant la première dose de luspatercept ou de placebo.
- d Résultats exprimés en proportion de patient.

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

- Il s'agit d'une étude dont la qualité méthodologique est jugée bonne. L'objectif de l'étude est clairement défini.
- La répartition aléatoire a été stratifiée selon un élément pertinent.
- L'étude comporte un nombre suffisant de patients, particulièrement dans le contexte d'une maladie rare. De plus, les résultats principaux de l'étude tiennent compte d'au moins 80 % des sujets.
- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont jugés adéquats selon le contexte clinique québécois, et les sujets sont généralement bien répartis entre les groupes.
- Le choix du placebo comme comparateur est adéquat, puisqu'aucun médicament n'est homologué spécifiquement ni inscrit sur les listes pour le traitement de cette maladie. Les patients des deux groupes recevaient le placebo ou le luspatercept en ajout aux traitements usuellement administrés au Québec.
- Les caractéristiques de base des patients de l'étude sont bien détaillées. Ceux-ci ont un âge médian de 30 ans, 58 % sont des femmes, la plupart étaient atteints de BT, 16 % étaient atteints d'hémoglobine E/ $\beta$ --thalassémie et environ 8 % étaient atteints de BT combinée à l' $\alpha$ -thalassémie. De plus, 31 % étaient atteints du génotype  $\beta^0/\beta^0$ . La charge transfusionnelle médiane durant les 24 semaines ayant précédé l'étude était respectivement de 14 et 15 culots de sang pour les groupes luspatercept et placebo. La répartition selon la région géographique était d'environ 45 %

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

pour l'Amérique du Nord et l'Europe, d'environ 23 % pour le Moyen-Orient et l'Afrique du Nord et d'environ 32 % pour l'Asie-Pacifique.

- La représentativité de la population de l'étude par rapport à la population à traiter au Québec est acceptable. Notons que la population de l'étude inclut une proportion plus importante de patients d'origine asiatique (35 %) et atteints d'hémoglobine E/  $\beta$ -thalassémie (16 %) que dans la population à traiter au Québec. Néanmoins, puisque ces disparités n'auraient qu'un impact minime sur le pronostic de cette maladie selon les cliniciens consultés, la validité externe est jugée adéquate.
- La durée de l'étude est jugée courte, notamment pour certains paramètres d'intérêt clinique comme la concentration de fer dans le foie.
- Le paramètre principal de l'étude comporte certaines limites. En effet, il s'agit d'un marqueur de substitution pour la qualité de vie, les complications et la survie des patients atteints de cette maladie. De plus, la différence minimale cliniquement importante pour celui-ci n'est pas établie. Malgré tout, la pertinence de ce paramètre a été jugée acceptable. Notons également qu'il aurait été souhaitable d'accorder davantage d'importance à certains paramètres secondaires, notamment la concentration de fer dans le foie, l'indépendance aux transfusions, la réduction du nombre moyen de culots transfusés et de la fréquence des transfusions, ainsi qu'à des paramètres comparatifs standardisés de mesure de la qualité de vie.

Les résultats montrent une proportion de patients avec une réduction  $\geq 33$  % et  $\geq 2$  culots de la charge transfusionnelle plus importante chez les patients traités par le luspatercept comparativement à ceux traités par le placebo, et ce, tant pour la période allant de la semaine 13 à la semaine 24 que pour celle allant de la semaine 37 à la semaine 48. La différence avec le placebo, bien que d'ampleur modeste, est jugée cliniquement significative. Par ailleurs, cette différence semble assez stable entre les périodes évaluées. De plus, bien que d'une ampleur plus modeste, la proportion de patients avec une réduction de  $\geq 50$  % et  $\geq 2$  culots de la charge transfusionnelle est aussi en faveur des patients traités par le luspatercept. Les résultats montrent également une proportion plus importante de patients présentant une indépendance aux transfusions d'une durée de huit semaines lorsqu'ils sont traités par le luspatercept (10,7 %) que lorsqu'ils le sont par le placebo (1,8 %). Des analyses prédéfinies de sous-groupes tels que la région géographique, la présence de splénectomie, le génotype et le fardeau transfusionnel semblent montrer une tendance générale en faveur du luspatercept; toutefois, le devis méthodologique ne permet pas de tirer de conclusion. Notons que les résultats pour le paramètre de concentration de fer dans le foie n'ont montré aucun bénéfice en faveur du luspatercept et ceux des paramètres descriptifs évaluant la qualité de vie de l'étude ne permettent pas d'attendre un gain de qualité de vie chez les patients traités par le luspatercept.

#### Données complémentaires de l'affiche de Taher

Les résultats des analyses *post-hoc* montrent une réduction du nombre moyen de culots transfusés chez les patients traités par le luspatercept, comparativement à ceux traités par le placebo. En effet, la différence de la moyenne des moindres carrés entre les groupes est de -2,95 culots (Intervalle de confiance à 95 % [IC95 %] -3,59 à -2,32) pour la période englobant la semaine 1 à la semaine 24 et de -2,76 (IC95 % -3,46 à -2,06) pour la période allant de la semaine 25 à la semaine 48. Il en va de même pour le nombre de visites transfusionnelles, avec des réductions de 0,78 visite (IC95 % -1,16 à -0,40) et 0,65 (IC95 % -1,03 à -0,26), respectivement, pour les mêmes périodes. Notons que les résultats portant sur l'efficacité semblent assez stables entre les périodes de l'étude. La différence avec le placebo, bien

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

que d'ampleur modeste, est jugée cliniquement significative, particulièrement chez les patients ayant le mieux répondu à ce médicament.

### **Innocuité**

En ce qui concerne l'innocuité, la fréquence des événements indésirables de grade 3 ou plus était de 29,1 % chez les patients traités par le luspatercept, comparativement à 15,6 % chez les patients traités par le placebo. La fréquence des effets indésirables graves était, respectivement, de 15,2 % et de 5,5 %. Parmi les effets indésirables dont la fréquence est d'au moins 5 % supérieure dans le groupe traité par le luspatercept, il y a les douleurs osseuses et articulaires, les étourdissements, l'hypertension et l'hyperuricémie. Bien que la fréquence des événements thrombotiques soit relativement faible, celle-ci semble plus élevée chez les patients traités par le luspatercept (3,6 %) comparativement à ceux traités par le placebo (0,9 %). Notons que les événements thrombotiques sont survenus exclusivement chez des patients ayant subi une splénectomie. Bien que l'utilisation du luspatercept présente un faible potentiel d'effets indésirables sérieux, dont des événements thrombotiques, le profil d'innocuité est jugé globalement acceptable.

### **Perspective du patient**

Au cours de l'évaluation du luspatercept, l'INESSS a reçu une lettre conjointe de l'organisme Canadian Organization for Rare Disorders et de la fondation Thalassemia Foundation of Canada.

Celle-ci rapporte les résultats d'un sondage rempli par 68 participants. Parmi les répondants, tous étaient canadiens, dont environ 10 % de Québécois. La majorité (69 %) était atteinte de BT majeure, 6 % étaient atteints d' $\alpha$ -thalassémie ou de thalassémie intermédiaire. Notons que 22 % étaient des membres de la famille ou proches aidants.

Les symptômes de la maladie les plus fréquemment rapportés sont la fatigue ou la somnolence, les maux de tête, les étourdissements et les difficultés de concentration. Près de la moitié des participants ont déclaré vivre de l'anxiété, de la dépression ou des crises de panique jugées d'intensité modérée ou sévère. Plus de la moitié des patients sont limités à recevoir des culots spéciaux pour la compatibilité sanguine. Bien que la majorité des répondants n'avait pas d'effets indésirables ou seulement des réactions mineures lors des transfusions, un peu plus de la moitié a rapporté avoir des difficultés, jugées modérées à sévères, de gestion de la surcharge de fer, malgré l'utilisation de chélateurs du fer. Comme la maladie est chronique et que la dépendance aux transfusions débute à un jeune âge, certains patients ont rapporté vivre des difficultés d'administration des culots de globules rouges en raison de veines fuyantes, de douleurs à l'injection et de traumatismes répétés aux veines. Le temps consacré aux transfusions et la dépendance aux centres de traitements spécialisés sont cités comme étant des facteurs affectant leurs revenus et leurs opportunités de carrière. Plusieurs participants ont indiqué que la prise en charge actuelle de la maladie avait des effets négatifs sur les activités familiales, les vacances, la vie sociale, leurs opportunités d'emploi et la qualité de vie en générale.

Pour les répondants, la réduction du nombre de culots, la réduction de la fréquence des transfusions et l'indépendance aux transfusions représentent des bénéfices cliniques importants. La très grande majorité jugeait important l'accès au luspatercept.

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

## Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de clinicien. Les éléments mentionnés ci-après proviennent d'une [consultation pancanadienne de médecins spécialistes qui a été menée conjointement par L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé \(ACMTS\) et l'INESSS](#) auprès d'un panel d'experts canadiens, ainsi que des cliniciens que l'INESSS a consultés. Les principaux éléments mentionnés sont les suivants.

Ils estiment une prévalence pour cette atteinte à environ 60 patients adultes pour le Québec. Il est à noter que les patients sont suivis et traités dans quelques centres spécialisés du Québec. Le seul traitement curatif est la greffe de cellules souches allogéniques, laquelle est limitée par la rareté des donneurs compatibles et est réservée aux enfants du fait que les complications augmentent avec l'âge. Aucune thérapie génique n'est disponible au Canada pour cette maladie. La dépendance aux transfusions de globules rouges débute souvent avant l'âge d'un an pour les formes sévères de BT. La majorité des patients adultes reçoivent entre 12 et 18 culots par période de 24 semaines, avec des transfusions toutes les 3 à 4 semaines. Pour le processus entier de transfusion de globules rouges, il faut compter une période de préparation, quelques heures d'administration par culot et une période d'observation entre chaque culot. De plus, certains patients nécessitent une épreuve de comptabilité croisée. Ainsi, il faut généralement une journée entière de soins pour chaque séance de transfusion. Après plusieurs années de transfusions régulières, l'accès veineux devient parfois plus difficile, ce qui augmente la durée des transfusions et la douleur pendant celles-ci.

Les transfusions s'accompagnent de traitement par des chélateurs du fer. La grande majorité des patients reçoivent un chélateur par voie orale, soit le déférasirox et, plus rarement, le déféprone, bien que ceux-ci ne soient pas inscrits sur les listes des médicaments. En effet, en raison des problèmes liés à son administration parentérale et à l'observance, la déféroxamine est utilisée de façon restreinte chez une minorité de patients, principalement s'il y a une surcharge sévère de fer cardiaque ou hépatique. Notons que des associations de traitements injectables et oraux sont aussi utilisées.

Bien que la prévalence soit faible, les événements thrombotiques rapportés avec le luspatercept sont jugés préoccupants chez les personnes les plus susceptibles de développer ce type de complication. Notons que la proportion de patients ayant subi une splénectomie, chez lesquels le risque d'événements thrombotique semble plus élevé, serait en fort déclin chez les plus jeunes, puisque cette intervention est plus rarement pratiquée. Ainsi, les cliniciens préconisent une mitigation des bénéfices et des risques au cas par cas. Il est à noter qu'une thromboprophylaxie pourrait être envisagée chez certains patients. Outre cette préoccupation, le profil d'innocuité est jugé globalement acceptable. Par ailleurs, certains patients pourraient bénéficier davantage du luspatercept, notamment les patients pour lesquels les transfusions sont compliquées en raison d'historique de réaction aux transfusions ou de difficulté d'accès veineux, ainsi que les patients présentant des intolérances sérieuses aux chélateurs du fer.

Il est important de comprendre que l'administration d'un culot de globules rouges n'a pas la même implication que l'administration d'un médicament de synthèse, du fait de sa nature, de sa rareté et des complications potentielles inhérentes à son utilisation. Bien que l'ampleur des bénéfices cliniques du luspatercept semble modeste, ceux-ci sont jugés cliniquement significatifs, particulièrement chez les patients ayant le mieux répondu à ce médicament. En effet, selon les experts, bien que présente uniquement chez une minorité de patients, la réduction de deux culots ou plus de globules rouges par

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

période de 12 semaines ou l'atteinte d'une indépendance aux transfusions durant huit semaines représentent des bénéfices cliniques importants pour ces personnes. En outre, les cliniciens suggèrent que le luspatercept soit poursuivi seulement chez les personnes obtenant au minimum ces bénéfices jugés cliniquement significatifs. Il est à noter que, bien que généralement assez stable, le nombre de culots moyens peut fluctuer de façon cyclique de plus ou moins un culot. Ainsi, il faudrait une ampleur de l'effet suffisamment grande pour recommander la poursuite du traitement.

#### Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique du luspatercept est démontrée pour le traitement de l'anémie dépendante des transfusions de globules rouges (ADT) associée à une bêta-thalassémie (BT).

##### Motifs de la position unanime

- Les données proviennent d'une étude de bonne qualité méthodologique.
- Le luspatercept est plus efficace que le placebo pour réduire les transfusions de globules rouges chez les adultes atteints d'ADT associée à une BT. La différence avec le placebo, bien que d'ampleur modeste, est jugée cliniquement significative.
- Bien que l'utilisation du luspatercept présente un faible potentiel d'effets indésirables sérieux, dont des événements thrombotiques, le profil d'innocuité est jugé globalement acceptable.
- Le luspatercept, en addition aux traitements usuels tels que les transfusions sanguines et les chélateurs du fer, représente une option thérapeutique qui comblerait en partie un besoin de santé très important chez les patients atteints d'ADT associée à une BT.

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

Le prix de vente garanti d'une fiole contenant 25 ou 75 mg de luspatercept est respectivement de ■■■ et ■■■ \$. Le coût annuel d'acquisition, à raison d'une dose de 1 mg/kg administrée tous les 21 jours, est de ■■■ \$. La monographie de produit prévoit que la dose peut être ajustée à la baisse (jusqu'à 0,6 mg/kg) ou à la hausse (jusqu'à 1,25 mg/kg), selon certains critères; le coût d'acquisition varie alors de ■■■ à ■■■ \$. Tous ces coûts tiennent compte des pertes en médicaments et d'un poids corporel de 64 kg, soit la valeur moyenne observée dans le sous-groupe canadien de l'étude BELIEVE. En effet, les patients atteints de BT sont réputés avoir un poids plus faible que la population générale (Vlychou 2016). Le coût d'acquisition du luspatercept s'ajoute à celui des traitements usuels, composés principalement de transfusions sanguines et de chélateurs du fer.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse non publiée qui a pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité différentiel du luspatercept comparativement au placebo, tous deux en ajout aux traitements usuels pour le traitement de l'ADT associée à la BT. Entre autres, cette analyse :

- se base sur simulation de la maladie à l'aide de deux modèles consécutifs. L'arbre de décision porte sur les 48 premières semaines et catégorise les patients selon qu'ils ont répondu ou non au traitement. Seuls ceux ayant répondu le poursuivent et entrent dans le modèle de transition par état de santé (semi-Markov). D'une part, la condition du patient y est simulée en fonction de son fardeau transfusionnel (indépendant, faible, modéré ou élevé), lequel est présumé constant sur

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



l'horizon temporel à vie et auquel des valeurs d'utilité sont attachées. D'autre part, le risque de subir une complication cardiaque, hépatique ou endocrinienne, conséquemment à une surcharge ferrique soutenue, est modélisé;

- intègre les données individuelles de l'étude BELIEVE pour renseigner la distribution des patients entre chaque catégorie de fardeau transfusionnel ainsi que l'évolution de la ferritine sérique. Les données cliniques renseignent la ferritine jusqu'à la 96<sup>e</sup> semaine de traitement, au-delà de laquelle une extrapolation est appliquée. Les patients en traitement sont présumés subir une diminution ou une stabilisation de la ferritine, tandis que ceux sans traitement subissent une augmentation graduelle et continue. Conséquemment, l'analyse intègre l'hypothèse selon laquelle le luspatercept améliore le pronostic à long terme en réduisant la surcharge ferrique et, ainsi, en diminuant le risque de complication cardiaque, hépatique ou endocrinienne, et de décès. Cette association entre la surcharge ferrique et le risque de complication s'appuie sur des études observationnelles. Finalement, l'usage des chélateurs du fer est également présumé diminuer avec le luspatercept.

Selon l'INESSS, cette analyse pharmacoéconomique présente plusieurs limites importantes et ses conclusions ne peuvent pas être retenues. Parmi celles-ci, notons les deux suivantes :

- Ferritine sérique : Elle est considérée comme un paramètre de substitution pour lequel la corrélation avec le risque de subir une complication à long terme n'est pas suffisamment documentée. En effet, cette variable peut fluctuer pour diverses raisons, dont une inflammation aiguë (Kernan 2017). Également, l'OMS affirme que la ferritine ne devrait pas être utilisée seule pour conclure à une surcharge ferrique (2020) et diverses études suggèrent qu'elle ne serait pas associée de façon indépendante à des complications au niveau des organes (Fekri 2018, Subroto 2016). Les experts consultés appuient ces constats. Finalement, à cela s'ajoute le manque de signification clinique d'une ferritine sérique élevée, à l'opposé de celle mesurée par imagerie ou au niveau hépatique. Sur la base de ces éléments, les avantages conférés par le fabricant au luspatercept quant aux complications (cardiaque, hépatique et endocrinienne) et à la mortalité ne peuvent être retenus. Par ailleurs, selon les experts consultés, les chélateurs du fer sont rarement ajustés sur la base de la ferritine sérique uniquement, à moins d'une diminution très importante.
- Valeurs d'utilité : Le fabricant s'est appuyé sur la documentation scientifique (Matza 2019) pour estimer l'utilité associée à l'indépendance aux transfusions et a commandé une étude pour estimer celle associée à différents niveaux de transfusion et aux types de chélateurs du fer (Grazzi 2020). Cette étude évalue auprès de la population générale, par arbitrage temporel et à l'aide de vignettes, l'utilité associée à trois niveaux de fardeau transfusionnel (faible, modéré et élevé), lesquels sont principalement décrits en fonction du nombre de culots et de visites nécessaires toutes les 12 semaines; ces états sont ensuite associés aux états du modèle économique. Cependant, les valeurs mesurées dans l'étude de Grazi tiennent compte de la fréquence des visites, alors qu'il n'est pas clairement démontré dans l'étude BELIEVE que le nombre de visites diminue nécessairement en fonction du nombre de culots administrés. Par ailleurs, le fabricant a tenté d'estimer les valeurs d'utilité à l'aide d'un algorithme de transformation des données de qualité de vie liées à la santé (questionnaire *Short-Form* [SF-36] vers le score *EuroQol 5-Dimension* [EQ-5D]). Cette analyse n'a pas permis d'observer de différence d'utilité expliquée par le fardeau des transfusions ou encore par les niveaux de ferritine sérique, ce qui sème un doute. Enfin, notons que la récente étude de Matza permet de comparer l'utilité d'un patient atteint de BT pour un état de dépendance aux transfusions comparativement à un état montrant une réduction

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

de 60 % des besoins transfusionnels suivant la réception d'une greffe de cellules hématopoïétiques; la valeur d'utilité serait augmentée de 0,02, ce qui est bien inférieur aux résultats suggérés par ceux de l'étude de Grazi. Dans l'ensemble, à partir des données actuellement disponibles, l'INESSS considère que les valeurs d'utilité associées à chacun des états de santé sont empreintes d'une trop grande incertitude.

Notamment sur la base de ces éléments, l'INESSS a jugé plus raisonnable de réaliser une analyse de minimisation des coûts. Celle-ci s'appuie sur le constat que le luspatercept en ajout aux traitements usuels permettrait d'offrir un même contrôle de l'ADT associée à la BT que les traitements usuels seuls, tout en permettant une diminution de l'usage de certaines ressources. L'analyse distingue l'effet du traitement, ainsi que les coûts, selon que les patients sont considérés ou non comme ayant une réponse au traitement. En vertu de l'indication reconnue pour le paiement attendue, une réponse au traitement se définit pour le scénario de base par une diminution du nombre culots d'au minimum 4 sur une période de 24 semaines, et ce, par rapport aux valeurs de base avant le début du traitement. Concernant certains aspects notables de la méthodologie, l'analyse :

- se base sur un arbre de décision qui distingue, après 24 semaines de traitement, les répondeurs des non-répondeurs. Chez ces derniers, le luspatercept est cessé et il est présumé que le nombre moyen de culots reçu correspond à celui observé avant l'essai du traitement. Chez les répondeurs, l'effet se maintient sur l'horizon temporel de l'analyse. Puisque la définition d'un répondeur retenue par l'INESSS diffère de celle de l'étude BELIEVE, des données supplémentaires ont été demandées au fabricant. Bien que la proportion à retenir aux fins de l'analyse ait été fournie, pour le luspatercept et pour le placebo, le nombre moyen de culots évités chez les répondeurs et les non-répondeurs a dû être estimé par l'INESSS. Ce calcul a été réalisé à partir d'une distribution normale dérivée du nombre moyen et de l'écart-type portant les culots évités parmi l'ensemble des patients inclus dans l'étude (Taher 2020).
- tient compte de la diminution moyenne du nombre de culots à administrer par personne, par période de 24 semaines, stratifiée selon le critère de réponse au traitement. Notons que, en l'absence de données portant sur le nombre de visites évitées conditionnellement à la réponse au traitement, le scénario de base de l'analyse ne tient pas compte des économies qui y sont liées, mais l'explore en analyse de sensibilité.
- est réalisée selon la perspective du payeur public, dans laquelle sont considérés les coûts d'acquisition du luspatercept et des culots sanguins, ainsi que, le cas échéant, de la marge bénéficiaire du grossiste et des services professionnels du pharmacien. L'analyse de sensibilité tient compte du coût des visites de transfusions sanguines, des épreuves de comptabilité croisée ainsi que des pertes de productivité associées aux visites. Puisque l'utilisation des chélateurs du fer est présumée non différentielle chez les patients qui reçoivent le luspatercept, comparativement à ceux recevant le placebo, elle n'a pas été considérée dans la présente analyse.

Des limites importantes à l'analyse sont cependant relevées. D'une part, l'estimation réalisée par l'INESSS de la réduction du nombre de culots, tant pour les répondeurs que les non-répondeurs, pourrait légèrement différer des données cliniques. Aussi, elle est plus particulièrement complexifiée pour le placebo, alors que la proportion exacte de patients ayant obtenu une réduction de 4 culots ou plus ne recoupe pas parfaitement celle obtenue par l'application d'une distribution normale à partir des résultats observés dans la population globale de l'étude BELIEVE (différentiel d'environ 2 %). Ainsi, en appliquant la proportion de répondeurs transmise par le fabricant, l'INESSS sous-estime légèrement

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

l'augmentation des besoins en culots pour les patients ayant une réponse durant le traitement par placebo.

**Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant le luspatercept au placebo, tous deux en ajout aux traitements usuels, pour le traitement de l'anémie dépendante des transfusions sanguines associée à la bêta-thalassémie (INESSS)**

Durée de l'horizon temporel	Coût différentiel
SCÉNARIO DE BASE – RÉDUCTION DE ≥ 4 CULOTS DE GLOBULES ROUGES TRANSFUSÉS SUR UNE PÉRIODE DE 24 SEMAINES <sup>a,b,c</sup>	
24 semaines	57 738 \$
1 an	74 464 \$
5 ans	204 455 \$
10 ans	363 620 \$
ANALYSE DE SCÉNARIO – RÉDUCTION DE ≥ 33 % DE LA CHARGE TRANSFUSIONNELLE ET DE ≥ 2 CULOTS DE LA SEMAINE 13 À 24 <sup>a,c,d</sup>	
24 semaines	57 314 \$
1 an	70 704 \$
5 ans	174 772 \$
10 ans	302 232 \$

- a Seuls les répondeurs poursuivent le traitement au-delà des 24 premières semaines; il est supposé que la réduction moyenne par période de 24 semaines par rapport à la valeur de base se maintient dans le temps chez eux. L'effet chez les non-répondeurs est uniquement comptabilisé à la 24<sup>e</sup> semaine, au moment où ils cessent le traitement.
- b Selon cette définition, environ 27 % des patients sont des répondeurs au luspatercept, contre 4,5 % pour le placebo; la réduction moyenne par période de 24 semaines serait respectivement de [redacted] et [redacted] culots. Pour les non-répondeurs, une [redacted] serait observée avec luspatercept et une [redacted] pour ceux recevant le placebo.
- c Lorsque les visites évitées sont considérées, que la proportion de répondeurs est utilisée pour scinder le nombre moyen de visites évitées chez les répondeurs et chez les non-répondeurs, et en s'appuyant sur l'hypothèse selon laquelle la réduction suit une distribution normale ( $\mu$ ,  $\sigma$ ) dans l'ensemble des patients traités, le coût différentiel est légèrement inférieur. À titre indicatif, à 5 ans, il serait de 200 517 \$ dans le scénario de base et de 173 350 \$ dans l'analyse de scénario.
- d Selon cette définition, environ 21 % des patients sont des répondeurs au luspatercept, contre 4,5 % pour le placebo; la réduction moyenne par période de 24 semaines serait respectivement de [redacted] et [redacted] culots. Pour les non-répondeurs, une [redacted] serait observée avec le luspatercept et il s'agirait d'une [redacted] avec le placebo.

Il ressort de cette analyse que l'utilisation différentielle des ressources monétaires découlant d'une intervention par placebo ou par le luspatercept est en défaveur du luspatercept. En effet, des coûts additionnels sont attendus avec ce dernier, et ce, pour un même contrôle de l'ADT liée à la BT, en dépit d'une plus grande réduction du nombre de culots à administrer. Par ailleurs, bien qu'il existe une incertitude sur le maintien de l'efficacité du luspatercept à long terme, il est supposé que les scénarios basés sur un horizon temporel de 5 et 10 ans sont les plus vraisemblables, en raison de la chronicité de la condition médicale. Il est à noter que, si l'analyse avait tenu compte du coût d'administration du luspatercept par un professionnel en établissement de santé, ainsi que du coût de gestion des événements thrombotiques, le coût moyen incrémental serait légèrement supérieur. Cela dit, le traitement est généralement bien toléré et son usage chez les patients présentant un risque thrombotique élevé n'est pas attendu.

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

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

Les produits sanguins représentent un bien précieux que nous avons le devoir d'utiliser à bon escient. Quoique cette ressource soit renouvelable, elle est dépendante des dons de sang. Sa rareté implique une utilisation diligente.

La rareté ne touche pas que les constituants du sang. Les ressources humaines et matérielles sont également limitées. En effet, la réalisation des tests de compatibilité, le temps consacré à localiser le sang et l'administration des transfusions impliquent du personnel spécialisé. La réduction du recours aux transfusions permettrait de réduire la charge de travail du personnel et les espaces nécessaires à l'administration du traitement ainsi qu'une économie de temps pour le personnel des centres hospitaliers.

Les experts consultés ont mentionné la campagne [Choisir avec soin](#) organisée par la Société canadienne de médecine transfusionnelle. Cette campagne a comme objectif l'utilisation judicieuse des produits associés aux banques de sang. Parmi les 10 recommandations de cette campagne, la première stipule : « Éviter de transfuser du sang si des traitements autres que la transfusion ou si la simple observation seraient aussi efficaces ». Ainsi, cette campagne soutient l'importance et la pertinence clinique accordées à la réduction de chaque culot transfusé.

**Analyse d'impact budgétaire**

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement du luspatercept pour le traitement de l'ADT associée à la BT. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques et des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

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

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

Paramètre	Fabricant	INESSS
<b>POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT</b>		
Nombre de patients prévalents (An 0)	■	60
Nombre de patients incidents (sur 3 ans)	■, ■ et ■	1, 1 et 1
Proportion de patients assurés par le régime public d'assurance médicaments	■ %	70 %
Nombre cumulatif de patients admissibles (sur 3 ans)		
En établissements de santé	s. o.	61, 61 et 62
En milieu ambulatoire	■, ■ et ■	42, 43 et 43
<b>MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS</b>		
Parts de marché cumulatives du luspatercept (sur 3 ans)	■, ■ et ■ %	17, 29 et 57 %
Provenance de ses parts de marché	En ajout aux traitements usuels <sup>a</sup>	En ajout aux traitements usuels
Intégration des patients dans l'analyse	Instantanée	Instantanée
<b>FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS</b>		
Intensité relative de la dose, par rapport à la dose de maintien recommandée dans la monographie de 1 mg/kg <sup>b</sup>	■ %	106 %
Nombre de doses administrées en établissements de santé	0	7
Persistance thérapeutique annuelle (sur 3 ans)	■, ■ et ■ %	66, 27 et 27 %
Coût de traitement par le luspatercept		
Pour un patient non répondeur (24 semaines) <sup>c</sup>	s. o.	56 832 \$
Pour un patient répondeur (annuel) <sup>d</sup>	123 671 \$	121 163 \$

s. o. : Sans objet.

- L'analyse du fabricant tient également compte d'une diminution de l'usage des chélateurs du fer occasionnée par le luspatercept. En raison de l'impact marginal de cet aspect et dans un esprit de concision au sujet des hypothèses importantes de l'analyse, le détail de cette information est omis.
- L'intensité relative de la dose diffère de celle du fabricant, puisque l'INESSS ne considère pas l'espacement des doses. En effet, puisque délai moyen entre chaque administration était de 22 jours selon le *Clinical Summary Report*, il n'a pas jugé opportun d'ajuster à la baisse le coût moyen de traitement en conséquence.
- Le coût pour un patient non répondeur concerne les 24 premières semaines de traitement administré en établissement de santé. Il est présumé que l'administration de la dose au-delà de la 24<sup>e</sup> semaine est réalisée en milieu ambulatoire.
- Ce coût représente celui imputé à la RAMQ pour chaque patient répondeur. La marge bénéficiaire du grossiste est plafonnée à 39 \$ par format d'acquisition dans l'analyse de l'INESSS, ce qui n'est pas le cas pour le fabricant.

Selon le fabricant, pour permettre le traitement de ■ patients, un impact budgétaire net de ■ \$ est estimé sur le budget de la RAMQ de santé au cours des 3 premières années suivant l'inscription du luspatercept.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. De fait, il juge que l'approche épidémiologique employée ainsi que les différentes hypothèses sont bien documentées et plausibles dans le contexte d'une demande de remboursement au Québec. Toutefois, il a apporté des modifications sur un ensemble de valeurs et celles présentées ci-après ont le plus d'effet sur les résultats :

- Nombre de patients prévalents : Le fabricant estime, sur la base de consultations d'experts, qu'il y aurait ■ patients atteints d'ADT associée à une BT et couverts par la portion publique du régime d'assurance médicaments. Bien que cette estimation soit jugée très plausible, l'INESSS préfère retenir celle mise de l'avant par les cliniciens qu'il a consultés ainsi que par les médecins

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

spécialistes lors de la consultation pancanadienne menée conjointement avec l'ACMTS, qui s'établit à 60 patients. Cette modification a un effet marginal sur l'impact budgétaire. Par ailleurs, puisqu'il est supposé que le nombre réel pourrait raisonnablement se situer entre 50 et 100 patients, des analyses de sensibilité ont été conduites avec ces deux valeurs.

- Nombre cumulatif de patients admissibles : L'INESSS prévoit que les 6 premiers mois de traitement se feraient en établissements de santé, alors que les cliniciens consultés estiment nécessaire de suivre les patients à l'amorce du traitement. C'est pourquoi la totalité de la population ciblée est considérée comme admissible au traitement. Au-delà de cette période, le luspatercept serait distribué par les pharmacies communautaires et son administration serait réalisée en contexte ambulatoire. De plus, bien que l'INESSS reconnaisse que la proportion de personnes avec ADT associée à une BT couverte par la portion publique du régime d'assurance médicaments est supérieure à celle de la population générale, il est estimé plutôt cette proportion à 70 %, en s'appuyant sur la proportion des ordonnances de chélateurs du fer qui sont remboursées par un régime public (d'après la base de données *Pharmstat IQVIA*) ainsi que sur l'avis d'experts. L'ensemble de ces modifications a un effet à la baisse sur le nombre de patients admissibles au luspatercept.
- Parts de marché cumulatives du luspatercept : Le fabricant estime qu'il serait administré chez ■ % des patients admissibles au terme de la troisième année suivant son inscription. Selon les experts consultés, en s'appuyant sur l'estimation d'une soixantaine de patients admissibles, il semblerait raisonnable de considérer que 10 nouveaux patients le recevraient à l'an 1, patients auxquels s'ajouteraient 15 nouveaux patients à l'an 2 ainsi qu'à l'an 3. Cela porte les parts de marché cumulatives du luspatercept à 57 % à trois ans. Cependant, en raison de la croissance annuelle plus lente des parts dans l'analyse de l'INESSS, la modification a un effet à la baisse sur l'impact budgétaire.
- Persistance thérapeutique annuelle : Le fabricant estime la persistance annuelle à partir de son analyse pharmacoéconomique, laquelle tient notamment compte du fait que tous les patients maintiennent le traitement jusqu'au moment de l'appréciation de la réponse, définie comme une diminution d'au moins 33 % du nombre de culots à administrer à la 48<sup>e</sup> semaine. Pour les patients qui ne présentent pas de réponse, le traitement est cessé. Pour sa part, l'INESSS considère plutôt que cette appréciation de la réponse est réalisée à la 24<sup>e</sup> semaine, ce qui a un impact notable sur la proportion de patients en traitement durant la première année. De plus, la notion de répondeur diffère de celle du fabricant, alors que l'INESSS retient ceux dont le recours aux culots aura diminué de 4 ou plus, comparativement à la même période précédant l'usage du luspatercept. La combinaison de ces deux modifications a pour effet de diminuer les estimations budgétaires.

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

**Impacts budgétaires de l'inscription de Reblozyl<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments pour le traitement de l'anémie dépendante des transfusions sanguines associée à la bêta-thalassémie (INESSS)**

	An 1	An 2	An 3	Total
<b>IMPACT BRUT</b>				
Établissements	568 322 \$	852 484 \$	852 484 \$	2 273 290 \$
Nombre de personnes	10	15	15	40
RAMQ <sup>a</sup>	119 900 \$	406 327 \$	759 365 \$	1 285 592 \$
Nombre de personnes	7	12	15	28 <sup>b</sup>
<b>IMPACT NET</b>				
Établissements	568 322 \$	852 484 \$	852 484 \$	2 273 290 \$
RAMQ <sup>c</sup>	133 613 \$	427 636 \$	781 826 \$	1 343 075 \$
Total	701 935 \$	1 280 120 \$	1 634 310 \$	3 616 365 \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles <sup>c</sup>			2 030 287 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés <sup>d</sup>			5 302 860 \$

RPAM : Régime public d'assurance médicaments.

- a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- b Ce nombre représente le nombre total de patients qui auront commencé le traitement par le luspatercept, que ces derniers l'aient cessé ou poursuivi.
- c Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- d Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une prévalence de 50 patients (plutôt que 60) et d'un taux de couverture par le RPAM de 50 % (plutôt que 70 %).
- e Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une prévalence de 100 patients (plutôt que 60) et d'un taux de couverture par le RPAM de 90 % (plutôt que 70 %).

L'impact budgétaire, sur le système de santé, de l'amorce du traitement de 40 patients, est estimé à 3,6 M\$ dans les 3 ans suivant l'inscription du luspatercept. La majorité de ces coûts, soit 2,3 M\$, serait imputée aux établissements de santé, principalement du fait que seuls les patients qui répondent au traitement le poursuivraient en milieu ambulatoire.

**Impact budgétaire associé à l'usage des culots sanguins évités découlant de l'inscription de Reblozyl<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments pour le traitement de l'anémie dépendante des transfusions sanguines associée à la bêta-thalassémie (INESSS)**

	An 1	An 2	An 3	Total
<b>IMPACT NET</b>				
Nombre de culots évités	37	85	130	252
Établissements <sup>a</sup>	-13 031 \$	-30 250 \$	-46 307 \$	-89 588 \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, économies les plus faibles <sup>b</sup>			-74 657 \$
	Sur 3 ans, économies les plus élevées <sup>c</sup>			-149 313 \$

- a Ces calculs s'appuient sur l'hypothèse selon laquelle un culot de globules rouges coûte environ 357 \$ (Héma-Québec 2017-2018).
- b Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une prévalence de 50 patients (plutôt que 60).
- c Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une prévalence de 100 patients (plutôt que 60).

Par ailleurs, en s'appuyant sur une réponse au traitement définie par une diminution de 4 culots de globules rouges ou plus sur une période de 24 semaines, des économies de l'ordre de 90 000 \$ sont attendues sur le budget des établissements à la suite de l'inscription du luspatercept. Ces estimations découlent de l'hypothèse selon laquelle, sur trois ans, l'administration de 252 culots serait évitée. En se basant plutôt sur le paramètre principal de l'étude BELIEVE, l'utilisation du luspatercept pourrait

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

permettre une réduction du tiers du nombre de culots de globules rouges pour les patients répondeurs. D'après les évaluations populationnelles portant sur le nombre de patients atteints d'ADT associée à la BT, si tous ceux qui sont admissibles au luspatercept le recevaient, l'utilisation d'environ une centaine de culots de globules rouges pourrait annuellement être évitée au Québec.

### **Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi**

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'inscrire le luspatercept sur les listes des médicaments pour le traitement de l'anémie dépendante des transfusions de globules rouges (ADT) associée à une bêta-thalassémie (BT).

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

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

- Le luspatercept est plus efficace que le placebo pour réduire les transfusions de globules rouges chez les adultes atteints d'ADT associée à une BT. La différence avec le placebo est jugée cliniquement significative, bien que modeste. Pour cette raison, conjointement au court suivi de l'étude et à l'absence de bénéfices sur la réduction des complications et la survie des patients, il est jugé que le traitement devrait être poursuivi uniquement chez les personnes ayant le mieux répondu.
- Bien que l'utilisation du luspatercept présente un faible potentiel d'effets indésirables sérieux, dont des événements thrombotiques, le profil d'innocuité est jugé globalement acceptable.
- Le luspatercept en addition aux traitements usuels représente une option thérapeutique qui comblerait en partie un besoin de santé très important chez certains patients atteints d'ADT associée à une BT.
- Le luspatercept, en ajout aux traitements usuels, a un coût de traitement supérieur à celui des traitements usuels seuls, en dépit de la réduction de l'usage du nombre de culots sanguins, des visites transfusionnelles et des pertes de productivité que ces dernières occasionnent. Sur cette base, et en l'absence de données probantes permettant de considérer que le luspatercept permettrait de réduire les complications à long terme, ce médicament n'est pas jugé comme étant une option efficiente.
- Le sang est une ressource précieuse et limitée, dont l'utilisation doit se faire judicieusement par le système de soins. Toute réduction de l'utilisation de produits du système du sang devrait être valorisée.
- Son remboursement engendrerait des coûts de 2,3 M\$ sur le budget des établissements de santé et de 1,3 M\$ sur celui de la RAMQ, dans les trois premières années, pour le traitement de 40 patients.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement du luspatercept pour le traitement de l'ADT associée à une BT constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation était encadrée par une indication de paiement et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

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



## INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- À partir des présentes analyses économiques, chaque réduction de 1 % du prix de vente garanti du luspatercept diminue le coût différentiel à 5 ans de 2 091 \$. L'impact budgétaire net sur trois ans est quant à lui réduit de 36 121 \$.
- L'INESSS note que 99 % des paiements d'un agent chélateur du fer par la Régie de l'assurance maladie du Québec, sans égard à la condition de santé sous-jacente, portent sur le déférasirox; ce dernier est toutefois remboursé par la mesure du patient d'exception. Cela découle du fait que, bien que la valeur thérapeutique ait été reconnue lors de son évaluation ([INESSS 2007](#)), il a été recommandé de ne pas inscrire ce produit, puisqu'il ne satisfait pas au critère de la justesse du prix.

## PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Farzana Sayani, Molly Warner, John Wu, Durhane Wong-Rieger, Kimberly Humphreys, Isaac Odame.** Guidelines for the clinical care of patients with thalassemia in Canada; 2009. Disponible : <http://www.thalassemia.ca/resources/>
- **Cappellini MD, Viprakasit V, Taher AT, et coll.** A Phase 3 trial of luspatercept in patients with transfusion-dependent  $\beta$ -thalassemia. *NEJM* 2020;382(13):1219-31.
- **European Medicines Agency (EMA).** 30 avril 2020. Assessment report, Reblozyl, International non-proprietary name: luspatercept. [En ligne. Page consultée le 18 janvier 2021] Disponible : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/reblozyl-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/reblozyl-epar-public-assessment-report_en.pdf)
- **Fekri K, Asadpour N, Hamidi M, et coll.** Correlation between ferritin and iron overload in heart and liver in beta-thalassaemia major patients in Shahrekord, Iran [Internet]. 2018;7(3):IO07-IO11.
- **Kernan KF, Carcillo JA.** Hyperferritinemia and inflammation. *Int Immunol* 2017;29(9):401-9.
- **Grazi EF, Chevli, M., Mighiu et coll.** Health State Utilities for Beta-Thalassemia: A Time Trade-Off Study. 25th Congrès EHA 2020. [En ligne. Page consultée le 18 janvier 2021] Disponible : <https://library.ehaweb.org/eha/2020/eha25th/298290/derek.tang.health.state.utilities.for.beta-thalassemia.a.time.trade-off.study.html?f=listing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Asearch%3Dhealth+state+utilities>
- **Héma-Québec, 2018.** Rapport annuel 2017-2018. [En ligne] [https://www.hema-quebec.qc.ca/userfiles/file/RA2017-2018/RA\\_2017-2018\\_FR\\_2.pdf](https://www.hema-quebec.qc.ca/userfiles/file/RA2017-2018/RA_2017-2018_FR_2.pdf)
- **Kernan KF, Carcillo JA.** Hyperferritinemia and inflammation. *Int Immunol* 2017;29(9):401-9.
- **Matza LS, Paramore LC, Stewart KD et coll.** Health state utilities associated with treatment for transfusion-dependent  $\beta$ -thalassemia. *Eur J Health Econ.* 2020;21(3):397-407.
- **Olivieri NF, Nathan DG, MacMillan JH, et coll.** Survival in medically treated patients with homozygous beta-9. thalassemia. *N Engl J Med* 1994;331:574-8.
- **Organisation mondiale de la santé.** Use of ferritin concentration to assess iron status in individuals and populations. Mis à jour le 29 juillet 2020. Disponible au : <https://www.who.int/elena/titles/ferritin-concentrations/en/#:~:text=Low%20ferritin%20concentrations%20suggest%20deficient,of%20interventions%20on%20iron%20status>
- **Orphanet.** Bêta-thalassémie. Mis à jour en avril 2011. Disponible au : [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=GB&Expert=848](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=GB&Expert=848).
- **Subroto F, Munthe B, Advani N, et coll.** The correlation between ferritin level and cardiac dysfunction in patients with thalassemia. *Paediatrica Indonesiana.* 2016;43(1):24.
- **Taher AT, Viprakasit V, Hermine O, et coll.** Sustained reductions in red blood cell (RBC) transfusion burden and events in  $\beta$ -thalassemia with luspatercept: longitudinal results of the Believe Trial. Annual Meeting of the American Society of Hematology (ASH); 2020; Virtual.

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

- **Vlychou M, Alexiou E, Thriskos P, et coll.** Body composition in adult patients with thalassemia major. Int J Endocrinol 2016;2016:6218437

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

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