

REBLOZYL^{MC}

Syndrome myélodysplasique – anémie dépendante des transfusions de globules rouges

Avis transmis au ministre en septembre 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^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement des patients présentant une anémie dépendante des transfusions de globules rouges (ADT) associée à un syndrome myélodysplasique (SMD), 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 un syndrome myélodysplasique.

À l'instauration du traitement, la personne :

- doit avoir un diagnostic confirmé de syndrome myélodysplasique de risque très faible à intermédiaire avec sidéroblastes en couronne selon l'IPSS-R (*Revised International Prognostic Scoring System*);
et
- doit nécessiter des transfusions régulières de globules rouges, définies par ≥ 2 culots de globules rouges transfusés et sans période d'indépendance aux transfusions de plus de 56 jours pendant les 16 semaines précédant le début du traitement;
et
- doit présenter un statut de performance selon l'ECOG de 0 à 2 inclusivement;
et
- ne doit pas remplir les critères diagnostics d'un SMD avec délétion 5q isolée;

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).

- et
- doit présenter une contre-indication, une intolérance ou une inefficacité à un traitement à base d'agents stimulants l'érythropoïèse, ou lorsque ce traitement n'est pas indiqué.

Les autorisations sont données à raison d'une dose maximale de 1,75 mg/kg de luspatercept toutes les 3 semaines.

La durée maximale de chaque autorisation est de 6 mois.

Lors de la première demande pour la poursuite du traitement, le médecin doit fournir les données qui permettent de démontrer les effets bénéfiques du traitement, soit une réduction d'au moins 50 % du nombre de culots de globules rouges transfusés sur une période d'au moins 16 semaines par rapport aux valeurs de base antérieures au traitement par le luspatercept.

En ce qui concerne les demandes subséquentes, le médecin doit fournir l'évidence d'un effet bénéfique.

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- β), responsables du blocage de l'érythropoïèse. Le luspatercept s'administre par voie sous-cutanée et est indiqué, entre autres, pour « le traitement des patients adultes présentant une anémie dépendante des transfusions qui nécessitent au moins deux unités de globules rouges sur une période de 8 semaines, attribuable à un syndrome myélodysplasique (SMD) de risque très faible à intermédiaire avec sidéroblastes en couronne qui ont échoué un traitement à base d'érythropoïétine ou dont le traitement à base d'érythropoïétine ne leur convient pas. »

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la première évaluation de Reblozyl^{MC} par l'INESSS pour cette indication. À titre informatif, une recommandation a été transmise au ministre en mai 2021 concernant l'inscription de Reblozyl^{MC} pour le traitement des patients présentant une anémie dépendante des transfusions de globules rouges (ADT) associée à une bêta-thalassémie ([juin 2021](#)).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

La Société de Leucémie et Lymphome du Canada (SLLC) estime que l'incidence canadienne des SMD se situe entre 1 800 et 5 900 nouveaux cas individuels diagnostiqués chaque année, dont 956 nouveaux cas au Québec en 2016.

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

Les SMD réfèrent à un groupe hétérogène de néoplasies qui affectent les cellules souches myéloïdes de la moelle osseuse et qui se caractérise par une prolifération clonale, une hématopoïèse inefficace et des cytopénies périphériques (anémie, neutropénie, thrombocytopénie), avec risque variable de progression vers la leucémie. La progression vers une leucémie myéloïde aigüe (LMA) surviendra chez près d'un tiers des patients à risque très faible à intermédiaire (Cazzola 2021). La maladie peut se présenter *de novo* ou survenir à la suite d'une chimiothérapie, d'un traitement de radiothérapie ou de l'évolution d'une autre maladie hématologique. Les signes et les symptômes de la maladie sont liés à la présence de cytopénies et incluent notamment, la fatigue, la faiblesse, les vertiges, le teint pâle, l'essoufflement, les ecchymoses, les saignements et les infections à répétition.

L'âge médian au diagnostic se situe autour de 70 ans et moins de 10 % des patients diagnostiqués sont âgés de moins de 50 ans. Le diagnostic des SMD est basé sur une analyse du sang et de la moelle osseuse. Les critères diagnostics de l'Organisation mondiale de la santé catégorisent les SMD selon la présence et le nombre de cytopénies, le pourcentage de sidéroblastes en couronne, la proportion de blastes dans le sang et la moelle osseuse, la présence de bâtonnets d'Auer dans les blastes, ainsi que certaines anomalies cytogénétiques (Arber 2016). Il est estimé que 3 à 15 % de tous les patients atteints de SMD répondent aux critères diagnostics de SMD avec sidéroblastes en couronne. Cette proportion pourrait augmenter avec l'accès plus répandu au test moléculaire pour la mutation du gène *SF3B1*. Le système international de notation pronostique – révisé (IPSS-R) (*International Prognostic Scoring System-revised*) (Greenberg 2012) classe les patients en fonction de l'évaluation des facteurs de risque pour évaluer les résultats cliniques, car une morphologie cellulaire anormale entraîne un potentiel d'évolution clonale et le développement de la leucémie myéloïde aigüe (LMA). Les groupes à faible risque (catégories très faible, faible et intermédiaire) représenteraient plus de 75 % des patients atteints d'un SMD (Greenberg 2012).

Les traitements pour les patients à faible risque ont pour but de traiter les cytopénies, l'anémie étant la plus fréquente, et d'améliorer leur qualité de vie. En l'absence de symptômes ou en présence de cytopénies légères ou modérées, une surveillance active sans traitement immédiat est appropriée jusqu'à l'apparition des symptômes ou l'aggravation des cytopénies. Divers traitements peuvent être employés pour traiter les cytopénies symptomatiques ainsi que les complications qui y ont associées. Ces traitements sont, entre autres, les transfusions de globules rouges répétées, les agents stimulant l'érythropoïèse (ASE), le lénalidomide en cas de diagnostic de SMD avec délétion 5q isolée, et la thérapie par chélation du fer. Les patients qui ont un taux sérique d'érythropoïétine < 500 U/l ou qui reçoivent < 2 culots de globules rouges par mois peuvent faire un essai thérapeutique avec un ASE. Cependant, environ 70 % des patients finissent par cesser de répondre aux ASE (Park 2017). Pour les patients à faible risque chez qui un ASE a échoué ou à qui ce traitement n'est pas indiqué, peu d'options efficaces de deuxième intention existent (Fenaux 2020a). L'immunosuppression est utilisée de façon exceptionnelle pour les SMD hypoplasiques avec certaines caractéristiques qui permettent de prédire une réponse favorable.

Les transfusions de globules rouges sont nécessaires pour de nombreux patients souffrant d'ADT et leurs fréquences augmentent généralement avec l'évolution de la maladie. Ces transfusions répétées occasionnent souvent une surcharge ferrique. Cette surcharge peut conduire à la défaillance de différents organes et provoquer des cardiomyopathies, des hépatopathies et des endocrinopathies. De

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).

plus, la surcharge martiale en présence de SMD pourrait contribuer à augmenter le risque d'infections, de progression de la défaillance médullaire et de leucémie, et limiter la survie. Le consortium canadien sur le SMD recommande de considérer l'instauration d'une thérapie de chélation du fer pour certains patients atteints de SMD dépendants des transfusions, si on prédit qu'ils peuvent en tirer un bénéfice (Leitch 2018). Par exemple, les patients avec SMD à faible risque et bon état général avec survie attendue d'au moins une à deux années ont plus de chance d'en bénéficier qu'un patient avec une SMD haut risque non dirigé vers la greffe cellules souches hématopoïétiques ou un patient avec multiples comorbidités limitant la survie à très court terme. Le mésylate de déféroxamine est la seule thérapie de chélation de fer inscrite sur les listes des médicaments. Il s'administre par voie intraveineuse ou sous-cutanée à l'aide d'une pompe sur plusieurs heures et doit être pris 5 à 7 jours par semaine. Toutefois, en pratique, le déférasirox ou le déféripone (génériques) à prise orale est généralement utilisé. Celui-ci peut faire l'objet d'une demande de paiement par la mesure du patient d'exception.

Besoin de santé

Le traitement de l'ADT associée à un SMD comprend généralement des transfusions de globules rouges régulières accompagnées, au besoin, de chélateurs du fer. Il existe, dans la population à faible risque de développer une LMA, un besoin de nouveaux traitements pouvant réduire la dépendance aux transfusions de globules rouges ou le nombre de culots transfusés. En effet, les transfusions ont un effet négatif sur la qualité de vie, le bien-être social et psychologique ainsi que sur les activités quotidiennes des patients et de leurs proches. 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 d'usage peu contraignant et de profil d'innocuité acceptable.

Analyse des données

Parmi les données analysées, l'étude MEDALIST (Fenaux 2020) a été retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. L'INESSS a également apprécié deux affiches (Komrokji 2020, Oliva 2020) présentant des données complémentaires de cette même étude.

Étude MEDALIST

Il s'agit d'un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et double insu, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du médicament luspatercept à celles du placebo. Elle a été réalisée sur 229 patients présentant une ADT associée à un SMD avec sidéroblastes en couronne à risque très faible, faible ou intermédiaire de développer une LMA, selon l'IPSS-R. Pour être admis, les patients devaient être âgés de 18 ans ou plus et avoir reçu régulièrement 2 culots ou plus de globules rouges toutes les 8 semaines, pendant les 16 semaines précédant la répartition aléatoire. La maladie devait être réfractaire ou avoir peu de chance de répondre aux ASE, ou bien les patients devaient avoir arrêté un tel agent en raison d'un événement indésirable. Les patients atteints d'un SMD secondaire ou ayant une délétion isolée du chromosome 5q étaient exclus. Les traitements de seconde intention tels que la chimiothérapie et les corticostéroïdes ne pouvaient être utilisés pendant les 5 semaines précédant la répartition aléatoire. Celle-ci a été effectuée par stratification selon la charge transfusionnelle (≥ 6 unités ou < 6 unités par période de 8 semaines) et la classification du risque selon les critères de l'IPSS-R. 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 24 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

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).

être réduite de 25 %. En l'absence de réponse, la dose pouvait être augmentée à 1,33 mg/kg, puis à 1,75 mg/kg. Le traitement était administré jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable.

Le paramètre d'évaluation principal est la proportion de patients présentant une période d'indépendance aux transfusions de globules rouges pendant une période de 8 semaines consécutives ou plus de la semaine 1 à la semaine 24, par rapport aux valeurs de base. Le contrôle de l'inflation de l'erreur de type I (alpha) causée par la multiplicité des analyses est réalisé par un classement hiérarchique des deux paramètres secondaires principaux, avec signification statistique pour 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.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude MEDALIST (Fenax 2020 et FDA 2020)

Paramètre d'évaluation ^a	Luspatercept (n = 153)	Placebo (n = 76)	Différence (IC95 %) Valeur p
IT pendant ≥ 8 semaines de la semaine 1 à la semaine 24 (%) ^{b,c}	38	13	25 (15 à 35) p < 0,0001
IT pendant ≥ 12 semaines de la semaine 1 à la semaine 24 (%) ^{b,c}	28	8	20 (11 à 29) p = 0,0002
IT pendant ≥ 12 semaines de la semaine 1 à la semaine 48 (%) ^{b,c}	33	12	21 (11 à 32) p = 0,0003
IT pendant ≥ 16 semaines de la semaine 1 à la semaine 24 (%) ^{b,c}	19	4	nd
Durée médiane d'IT pour les répondants (semaines)	31	14	nd
Hémoglobine ≥ 1,5 g/dl de la semaine 1 à la semaine 24 ^d	(n = 46) 63	(n = 20) 5	nd

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; IT : indépendance transfusionnelle; nd : Non disponible.

- a Le contrôle de l'inflation de l'erreur de type I causée par la multiplicité des analyses est réalisé par un classement hiérarchique des paramètres secondaires principaux clés, soit l'IT ≥ 12 semaines de la semaine 1 à la semaine 24 ou 48, avec signification statistique pour test bilatéral fixée à une valeur p ≤ 0,05. L'ordre d'apparition des paramètres reflète cette hiérarchie.
- b Résultats exprimés en proportion de patients.
- c Variation par rapport à la valeur de base, définie comme la charge transfusionnelle durant les 16 semaines précédant la première dose de luspatercept ou de placebo.
- d Analyse basée sur le nombre de patients dont la charge transfusionnelle est de moins de 4 culots par période de 8 semaines.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de la validité interne 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 deux éléments pertinents, mais la puissance statistique de l'étude est insuffisante pour en apprécier les résultats en raison du taux d'attrition. Les caractéristiques initiales des patients sont généralement bien équilibrées entre les groupes.
- L'étude comporte un nombre suffisant de patients. Cependant, les résultats principaux de l'étude tiennent compte d'environ seulement 55 % des sujets à compter de la 24^e semaine. Il s'agit d'une perte importante de patients en cours d'étude, en particulier dans le groupe placebo. En effet,

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).

environ le tiers des patients recevant le luspatercept et les deux tiers de ceux recevant le placebo ont interrompu leur traitement après la 24^e semaine. La principale raison rapportée pour expliquer cette attrition est le manque d'efficacité. Ce constat n'invalide pas les résultats de cette étude.

- Le paramètre d'évaluation principal est adéquat ainsi que les paramètres d'évaluations secondaires clés. Cependant, l'absence d'un paramètre évaluant la qualité de vie est une limite de l'étude, car il s'agit d'un objectif important du traitement. En effet, l'objectif d'une diminution des transfusions est d'améliorer le bien-être des patients. La diminution des transfusions n'est cependant qu'un marqueur de substitution partiel pour la qualité de vie.
- La pertinence clinique des paramètres qui mesurent la ferritine est jugée modérée. En effet, la ferritine est un test peu coûteux, facilement accessible, mais c'est un paramètre fluctuant et la corrélation avec les complications liées à la surcharge martiale transfusionnelle est relativement imparfaite selon les cliniciens. Toutefois, la tendance générale de la ferritine dans le temps est utile pour estimer grossièrement la vitesse d'accumulation en fer et juger si les traitements de chélateurs sont efficaces.
- Le plan statistique est adéquat pour apprécier les paramètres d'évaluation considérés comme cliniquement importants.

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

- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci ont un âge médian de 71 ans, 63 % sont des hommes, la plupart sont atteints d'un SMD depuis plus de 2 ans, 83 % sont atteints d'un SMD de grade très faible ou faible et la mutation *SF3B1* est présente chez la grande majorité. La charge transfusionnelle médiane sur une période de 8 semaines durant les 16 semaines ayant précédé l'étude était de 5 culots de sang dans les groupes luspatercept et placebo. Environ 43 % des patients ont une charge transfusionnelle élevée, soit 6 culots ou plus toutes les 8 semaines depuis 16 semaines. Le taux sérique d'époétine est de 200 U/l ou plus pour 42 % des patients du groupe luspatercept et 34 % de ceux du groupe placebo. Le taux d'hémoglobine moyen à l'entrée à l'étude est de 7,7 g/dl, dans chaque groupe.
- La population étudiée est somme toute représentative de celle traitée au Québec à ce stade de la maladie.
- 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 reçoivent le placebo ou le luspatercept en ajout aux traitements usuellement administrés au Québec.

Après 24 semaines de traitement, les résultats montrent une proportion de patients avec indépendance transfusionnelle pendant au moins 8 semaines consécutives plus importante chez les patients traités par le luspatercept, comparativement à ceux traités par le placebo, dans la période allant de la semaine 1 à la semaine 24. La différence avec le placebo est jugée cliniquement significative et son ampleur est importante. L'indépendance transfusionnelle pendant 12 semaines ou plus est plus importante chez les patients traités par le luspatercept comparativement à ceux traités par le placebo, et ce, tant sur la période allant de la semaine 1 à la semaine 24 que sur celle allant de la semaine 1 à la semaine 48. La différence entre les deux groupes est cliniquement significative et elle semble assez stable entre les deux périodes évaluées. Bien que d'ampleur plus modeste, la proportion de patients avec indépendance transfusionnelle pendant 16 semaines est aussi en faveur des patients traités par le luspatercept. 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).

ailleurs, la durée médiane d'indépendance transfusionnelle chez les répondants est de 31 semaines comparativement à 14 semaines pour le placebo, ce qui est considéré comme une différence majeure d'intérêt clinique. Entre les semaines 9 et 24, le nombre médian de culots utilisé a été réduit de 4 pour luspatercept comparativement à aucun pour le placebo. En analyse *post hoc*, [REDACTED] des patients traités par le luspatercept entre les semaines 1 et 48 ont eu une réduction d'au moins 50 % de leur charge transfusionnelle sur toute la période de 16 semaines. Aucune différence significative dans l'utilisation de thérapies de chélation du fer n'a été observée entre les deux groupes durant la même période. Finalement, les patients traités par le luspatercept ont été plus nombreux à bénéficier d'une augmentation de leur hémoglobine de 1,5 g/dl ou plus que ceux du groupe placebo. Les experts estiment que ces résultats témoignent de la rapidité d'action du luspatercept. En somme, l'usage du luspatercept diminue le besoin de transfusions sanguines et semble améliorer le taux d'hémoglobine. L'ensemble des résultats est favorable à l'usage du luspatercept comparativement à celui du placebo.

L'ensemble des analyses exploratoires semblent favoriser le groupe recevant le luspatercept. Les analyses prédéfinies de sous-groupes selon la charge transfusionnelle, soit < 6 culots par période de 8 semaines, ou selon un risque très faible ou faible de développer une LMA selon les critères de l'IPSS-R semblent montrer une plus grande tendance en faveur du luspatercept comparativement au placebo. Cela est plausible, puisqu'il est plus facile de diminuer les besoins de transfusions chez les patients peu atteints. Toutefois, il est important de mentionner que le devis méthodologique ne permet pas de tirer de conclusions statistiques ou cliniques.

Les données préliminaires évaluant la qualité de vie des patients de l'étude MEDALIST (Oliva 2020) après 24 semaines de traitement ont été présentées au congrès de l'*American Society of Hematology*. Elles sont issues des questionnaires *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 items* (EORTC QLQ-30) et *Quality of Life Assessment in MDS Questionnaire* (QOL-E), qui sont des outils reconnus et validés en oncologie, mais qui sont peu spécifiques pour évaluer l'effet des transfusions sur la qualité de vie des patients atteints d'ADT associée à un SMD. Les résultats tendent à montrer que les patients traités par le luspatercept ne se distinguent pas de ceux recevant le placebo. Il aurait été d'intérêt de présenter séparément les résultats des répondants et des non-répondants au paramètre principal. Toutes ces analyses sont descriptives. En effet, cette étude n'avait pas la puissance statistique nécessaire pour détecter une différence entre le luspatercept et le placebo pour l'évaluation de la qualité de vie.

Les données préliminaires de la phase de prolongation de l'étude MEDALIST (Komrokji 2020) présentent quelques résultats de celle-ci après 48 semaines de traitement. Les résultats tendent à montrer une diminution plus marquée du nombre de culots de globules rouges transfusés ainsi que du nombre de transfusions dans le groupe recevant le luspatercept comparativement au groupe placebo. Toutefois, il s'agit ici de données parcellaires entachées par une importante attrition de patients entre les semaines 1 et 48.

Innocuité

En ce qui a trait à l'innocuité, la fréquence des événements indésirables de grade 3 ou plus était de 42 % chez les patients traités par le luspatercept, comparativement à 45 % chez les patients recevant le placebo. Les patients ayant eu au moins un effet indésirable grave étaient, respectivement, de 31 % et de 30 %. Parmi les effets indésirables dont la fréquence est d'au moins 10 % supérieure dans le groupe

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).

traité par le luspatercept, il y a la fatigue, les problèmes digestifs, les étourdissements, les maux de tête, les douleurs au dos, la dyspnée et certaines infections. Une augmentation des infections est attendue avec un traitement qui agit sur la moelle osseuse. Somme toute, le profil d'innocuité du luspatercept est acceptable. Les effets indésirables observés peuvent être pris en charge, notamment par une réduction de dose, ce qui permet d'en réduire la gravité et la fréquence.

Dans l'ensemble, il y a des différences significatives entre les profils d'effets indésirables liés au luspatercept entre les patients atteints de bêta-thalassémie ou d'une ADT associée à un SMD. C'est pourquoi Santé Canada a recommandé au fabricant de distinguer dans la monographie ces informations selon l'indication. L'augmentation des cas d'hypertension et d'événements thromboemboliques rapportés chez les patients atteints de bêta-thalassémie et recevant le luspatercept n'a pas été mentionnée dans l'étude MEDALIST. Notons que les événements thrombotiques observés avec le luspatercept chez les patients atteints de bêta-thalassémie étaient survenus exclusivement chez ceux ayant subi une splénectomie. Cependant, Santé Canada a relevé certains problèmes rénaux regroupés sous le terme d'insuffisance rénale chez les patients atteints d'un SMD recevant le luspatercept. Toutefois, un lien de cause à effet n'est pas clairement établi. De plus, les experts mentionnent qu'un suivi rigoureux de plusieurs paramètres métaboliques, dont celui de la fonction rénale, fait partie des mesures de suivi mis en place chez tous ces patients. Par conséquent, d'éventuels problèmes rénaux seraient rapidement détectés.

Perspective du patient

Au cours de l'évaluation du luspatercept, l'INESSS a reçu une lettre conjointe de la Société de leucémie et lymphome du Canada (SLLC) et de l'Association canadienne de l'anémie aplasique et de la myélodysplasie (AAMAC).

Celle-ci rapporte les résultats d'un sondage rempli par 20 participants. Parmi les répondants, tous étaient canadiens, dont environ 10 % de Québécois. La grande majorité (90 %) était atteinte d'un SMD sans distinction du type (*de novo* ou secondaire) ou du score pronostic selon l'échelle IPSS-R. Notons qu'un répondant était soignant et qu'un autre était ami ou membre de la famille.

Les symptômes ou conséquences du SMD les plus fréquemment rapportés sont la fatigue, la douleur, les éruptions cutanées, les saignements et de nombreuses infections telles que le zona. Les répondants ont résumé leur expérience des traitements de première intention qu'ils ont reçus pour traiter un SMD. La majorité reçoit des transfusions sanguines de façon répétée. Comme la maladie est chronique, certains patients ont rapporté vivre des difficultés d'administration des culots de globules rouges en raison de veines fuyantes et de traumatismes répétés aux veines. De plus, les transfusions augmentent la ferritine, ce qui nécessite la prise de chélateur du fer. Ces transfusions requièrent beaucoup de temps et sont parfois complexes en raison d'une incompatibilité sanguine. Certains ont reçu une chimiothérapie qui n'a pas eu l'effet escompté ou qui a entraîné une neuropathie, en plus d'occasionner de nombreux déplacements mensuels en centre hospitalier. D'autres prennent des analgésiques puissants sans que la douleur disparaisse complètement. Chez un patient pour qui l'époétine n'est plus efficace, la prise de cortisone a entraîné des fractures de compression ainsi que la fragilisation de sa peau. Conséquence de la maladie et des traitements requis, certains ont déclaré vivre de l'anxiété et être devenus irritables.

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

Plusieurs participants ont indiqué que la prise en charge actuelle de la maladie avait des effets négatifs sur leurs activités familiales, leur vie sociale et leurs possibilités de voyager. Le manque d'énergie force les patients à limiter les activités qu'ils aimeraient faire. La famille, en particulier le conjoint, doit s'impliquer davantage dans les activités quotidiennes à la maison et doit accompagner le patient à ses nombreux rendez-vous médicaux. L'indépendance aux transfusions, la prise d'un traitement à domicile sans effets indésirables importants représentent des bénéfices cliniques importants. L'accès au luspatercept est jugé important pour améliorer la qualité de vie.

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de clinicien. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

- Le SMD est une maladie évolutive caractérisée par des cytopénies périphériques et diagnostiquée majoritairement chez des patients âgés, fragiles et qui présentent plusieurs comorbidités.
- Les patients atteints d'un SMD de faible risque nécessitent généralement des ASE pour corriger leur anémie. En cas d'échec ou d'impossibilité d'utilisation des ASE, les transfusions de globules rouges sont utilisées pour augmenter l'hémoglobine.
- La fréquence des transfusions varie d'un patient à l'autre selon la gravité de l'anémie, d'une fois par mois pour les moins atteints jusqu'à deux fois par semaine. Il est plus facile de diminuer le besoin transfusionnel des patients qui en reçoivent peu.
- Le processus de transfusion de globules rouges inclut une prise de sang réalisée la veille ou la journée même pour vérifier la compatibilité sanguine ainsi qu'une période de préparation, et on doit compter environ deux heures par culot transfusé. Les patients et leurs proches aidants doivent prévoir passer plusieurs heures à l'hôpital pour chaque séance transfusionnelle.
- Malgré les précautions prises durant les transfusions, certaines complications peuvent survenir. Les problèmes liés aux transfusions sont de plusieurs ordres : allergies, réactions transfusionnelles, surcharge. L'installation d'un accès veineux qui doit être entretenu est à prévoir chez certains patients.
- En raison de l'âge avancé des individus atteints d'un SMD, il est fréquent qu'un proche aidant accompagne le patient pour ses traitements. Les transfusions ont donc un effet considérable sur la qualité de vie des patients et de leurs proches, laquelle est déjà affectée en raison de l'âge, de la fragilité et des comorbidités des patients. Sans transfusion de globules rouges, la morbidité de ces patients s'accroît rapidement.
- Les agents chélateurs du fer sont utilisés chez plusieurs patients dépendants des transfusions de globules rouges pour corriger la surcharge ferrique causée par les transfusions fréquentes. La formule orale est préférée, mais les formulations injectables peuvent être utilisées dans des cas exceptionnels de surcharge ferrique cardiaque ou d'intolérance de la forme orale. Les agents chélateurs du fer nécessitent un suivi clinique régulier en raison de possibles effets indésirables importants.
- Le paramètre principal de l'étude MEDALIST, soit l'indépendance transfusionnelle pendant au moins huit semaines, a été observé chez une proportion importante de patients traités par le luspatercept. Une réduction significative du nombre de culots de globules rouges utilisés a été observée dans le groupe luspatercept comparativement au placebo.
- Le profil d'effets indésirables semble acceptable. Cependant, une surveillance particulière du risque infectieux et de possibles cas d'insuffisance rénale sera nécessaire. Considérant le suivi étroit de ces patients en raison de leur condition de santé fragile et la prise d'autres traitements,

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).

dont les agents chélateurs, des tests sanguins incluant l'évaluation de la fonction rénale sont faits régulièrement.

- Les experts sont d'avis que les études devraient inclure des paramètres de qualité de vie permettant de prendre en compte l'impact des transfusions, car la seule diminution de celles-ci ne permet pas d'évaluer adéquatement ce paramètre. Il serait intéressant que les résultats de qualité de vie soient présentés selon l'atteinte ou non de l'IT telle que mesurée par le paramètre principal de l'étude MEDALIST.
- Les experts apprécient le mode d'action rapide du luspatercept. En effet, une augmentation de l'hémoglobine est observée chez les patients après une ou deux injections. Il est à prévoir que la dose de luspatercept sera augmentée chez la plupart des patients.
- Le luspatercept comblerait un besoin de santé important, car il représenterait la seule alternative avant le recours aux transfusions chez les patients ne pouvant être traités par un ASE. Les experts sont d'avis que le luspatercept pourrait bénéficier à des patients qui n'atteignent pas l'indépendance transfusionnelle, mais qui réussissent tout de même à réduire significativement leurs besoins en culots de globules rouges. Les experts ont cité le seuil de 50 %, sur une période d'au moins 16 semaines, de réduction du fardeau transfusionnel proposé par le groupe de travail international comme seuil minimal de réponse hématologique pour les patients souffrant d'ADT associée au SMD (Platzbecker 2019).

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription ayant exercé leur droit de vote sont majoritairement d'avis que la valeur thérapeutique du médicament luspatercept est reconnue pour le traitement de l'anémie dépendante des transfusions de globules rouges (ADT) associée à un syndrome myélodysplasique (SMD).

Motifs de la position majoritaire

- Les données proviennent d'une étude de bonne qualité méthodologique.
- Le luspatercept est plus efficace que le placebo pour atteindre l'indépendance transfusionnelle chez les adultes atteints d'ADT associée à un SMD. La différence avec le placebo est jugée cliniquement significative et son ampleur est importante.
- L'usage du luspatercept présente un faible potentiel d'effets indésirables sérieux tels que des infections ou de l'insuffisance rénale. Le profil d'innocuité est jugé acceptable et gérable par les cliniciens.
- Le luspatercept, en addition aux traitements usuels tels que les transfusions sanguines et les chélateurs du fer, représente une option thérapeutique qui comblerait partiellement un besoin de santé important chez les patients atteints d'ADT associée à un SMD, lorsqu'un agent de stimulation de l'érythropoïèse (ASE) n'est pas une option.

Motifs de la position minoritaire

- Une incertitude demeure quant à l'effet réel du luspatercept sur l'indépendance transfusionnelle ainsi que sur l'augmentation de l'hémoglobine, en raison de l'ampleur de la réponse dans le groupe placebo.
- La présence de certains effets indésirables tels que la dyspnée, les infections et l'insuffisance rénale est jugée préoccupante.

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'absence de démonstration d'une amélioration de la qualité de vie des patients est déplorée.

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 d'acquisition du traitement, à raison d'une dose de 1 mg/kg toutes les trois semaines, est de ■ \$. La monographie de produit prévoit que la dose puisse être ajustée à la baisse (jusqu'à 0,6 mg/kg) ou à la hausse (jusqu'à 1,75 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 76 kg. 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, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a entre autres pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental du luspatercept en ajout aux traitements usuels comparativement aux traitements usuels seuls pour le traitement de l'ADT attribuable à un SMD de risque très faible à intermédiaire. Notamment, cette analyse :

- se base sur un modèle de Markov à cinq états de santé, soit l'indépendance transfusionnelle, la dépendance transfusionnelle comprenant trois sous-états (dépendance faible, intermédiaire et élevée), le syndrome myélodysplasique à haut risque, la LMA et le décès;
- s'appuie principalement sur les données d'efficacité et d'innocuité de l'étude MEDALIST. L'analyse intègre différents résultats cliniques d'intérêt selon la réponse au traitement, soit l'atteinte ou non de l'indépendance transfusionnelle pendant huit semaines ou plus, le risque de développer une LMA, ainsi que le risque de décès;
- retient des valeurs d'utilités pour chaque état de santé provenant de la documentation scientifique (Szende 2009, Forsythe 2018). De plus, une désutilité tirée de l'étude Osborne (2007) en lien avec l'utilisation de chélateur du fer administré de façon sous-cutanée est appliquée.

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 :

- **Survie globale :** Dans son analyse, le fabricant confère au luspatercept un avantage de survie d'environ 36 mois. Ce résultat est estimé à l'aide des données provenant de l'étude MEDALIST, extrapolées au moyen d'une fonction paramétrique. Cependant, ce paramètre est empreint d'une importante incertitude. En effet, dans l'étude MEDALIST, la survie globale constituait un paramètre exploratoire et plusieurs facteurs non contrôlés, reconnus comme ayant une incidence sur la survie des patients, pourraient expliquer les différences observées, telles que les comorbidités et les complications en lien avec la surcharge ferrique. Ainsi, il n'est pas possible de distinguer si le bénéfice de survie en faveur du luspatercept est occasionné par celui-ci ou s'il résulte plutôt d'un déséquilibre des facteurs non contrôlés, reconnus comme pouvant modifier la réponse au traitement. De plus, les résultats retenus pour l'analyse reposent sur un faible nombre de décès observés au cours d'un suivi médian d'environ ■ mois, ce qui demeure court, selon les experts consultés, pour estimer un tel paramètre en SMD. Finalement, la documentation scientifique est actuellement insuffisante pour statuer que l'atteinte de l'indépendance transfusionnelle permet de retarder l'évolution du SMD ou l'apparition de la LMA, soit des états de santé étroitement liés à la survie des patients. Pour l'ensemble de ces raisons, il n'est pas

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).

possible, avec les données disponibles, de conclure à un bénéfice de survie globale avantageant le luspatercept.

- Valeurs d'utilité : Le fabricant attribue des valeurs d'utilités à chaque état de santé en se basant sur des données provenant de la documentation scientifique. Il serait plausible d'anticiper une amélioration de la qualité de vie des patients suivant l'atteinte d'un besoin transfusionnel moindre. Une préférence pour un tel traitement pourrait aussi être manifestée par les patients. Toutefois, les seules données disponibles sur la qualité de vie sont préliminaires et descriptives seulement. De plus, elles proviennent d'une sous-analyse de l'étude MEDALIST qui ne montre aucune différence entre les traitements quant à la qualité de vie. Bien que d'autres écrits soumis par le fabricant aient été consultés par l'INESSS, ceux-ci ne permettent pas de reconnaître un avantage au luspatercept.

Compte tenu notamment de ces éléments, l'INESSS a jugé plus juste de réaliser une analyse de minimisation des coûts. Celle-ci s'appuie sur le constat selon lequel le luspatercept, en ajout aux traitements usuels, permettrait d'offrir un contrôle de l'ADT associée aux SMD comparable à celui qu'exercent 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, la réponse initiale au traitement se définit par une réduction d'au moins 50 % de la charge transfusionnelle sur une période de 16 semaines, et ce, par rapport aux valeurs de base avant le début du traitement. Une dose de 1,32 mg/kg a été retenue, soit la dose moyenne pondérée par l'utilisation observée dans l'étude MEDALIST. Concernant certains aspects notables de la méthodologie, l'analyse :

- se base sur un arbre de décision qui distingue, avant six mois de traitement, les répondants des non-répondants. Chez ces derniers, le luspatercept est cessé et il est présumé que le nombre moyen de culots reçus correspond à celui observé avant l'essai du traitement. Chez les répondants, l'effet se maintient sur l'horizon temporel de l'analyse, soit une durée maximale de cinq ans. À cet égard, des données supplémentaires ont été demandées au fabricant afin de mieux circonscrire cette population. Selon les données obtenues, la proportion de répondants sur une durée de 16 semaines ou plus de la semaine 1 à 24 a été estimée et serait de 34 % et 11 % pour le luspatercept et les traitements usuels, respectivement.
- tient compte de la diminution moyenne du nombre de culots à administrer par personne, par période de 24 semaines, ainsi que du nombre de visites transfusionnelles évitées en fonction de la réponse au traitement. En ce qui concerne la réduction du nombre de culots, elle a été estimée à partir d'une distribution normale dérivée du nombre moyen et de l'écart-type portant sur le nombre de culots évités parmi l'ensemble des patients inclus dans l'étude MEDALIST. Pour le luspatercept, une [REDACTED] serait observée pour les répondants. L'analyse ne considère [REDACTED] pour les non-répondants. Les données portant sur le nombre de visites évitées n'étant pas disponibles pour l'analyse, l'INESSS a estimé de manière optimiste que chaque réduction d'un culot permet d'éviter une visite. Il est à noter que le coût par visite évitée représente un coût marginal par rapport au coût d'acquisition du luspatercept.
- est réalisée selon la perspective sociétale, afin de refléter la réalité des patients ainsi que celle des membres de leur famille. L'analyse tient compte des coûts d'acquisition du luspatercept et des culots sanguins, 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

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).

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.

Une limite à l'analyse a cependant été relevée en lien avec la réduction de nombre de culots et de visites. Considérant que l'INESSS retient une définition de la réponse au traitement différente de celle de l'étude MEDALIST, des estimations ont été réalisées quant à la réduction de culots et du nombre de visites évitées, tant pour les répondants que pour les non-répondants. Ainsi, les données utilisées dans l'analyse pourraient différer des données cliniques.

Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant le luspatercept en ajout aux traitements usuels aux traitements usuels seuls, pour le traitement de l'anémie dépendante des transfusions attribuable à un syndrome myélodysplasique de risque très faible à intermédiaire (INESSS)

Durée de l'horizon temporel	Coût différentiel
RÉDUCTION DE ≥ 50 % DE LA CHARGE TRANSFUSIONNELLE SUR UNE DURÉE DE 16 SEMAINES OU PLUS DE LA SEMAINE 1 À 24 ^a	
24 semaines	88 652 \$
1 an	120 510 \$
5 ans	360 398 \$
ANALYSES DE SENSIBILITÉ DÉTERMINISTES : SCÉNARIO INFÉRIEUR ^b	275 923 \$
ANALYSES DE SENSIBILITÉ DÉTERMINISTES : SCÉNARIO SUPÉRIEUR ^c	470 067 \$

- a Seuls les répondants 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-répondants est uniquement comptabilisé à la 24^e semaine, au moment où ils cessent le traitement. Une dose de 1,32 mg/kg a été utilisée, soit la dose moyenne pondérée par l'utilisation observée dans l'étude MEDALIST.
- b Les estimations sont réalisées, sur une durée de 5 ans, en tenant compte d'une dose de 1 mg/kg, soit la dose ayant la plus grande proportion d'administration dans l'étude MEDALIST.
- c Les estimations sont réalisées, sur une durée de 5 ans, en tenant compte d'une dose de 1,75 mg/kg, soit la dose maximale selon la monographie de produit.

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 associée aux SMD, en dépit d'une plus grande réduction du nombre de culots à administrer. Lorsqu'uniquement les répondants au traitement sont considérés, un coût annuel différentiel de 184 764 \$ est à prévoir. Par ailleurs, bien qu'il existe une incertitude sur le maintien de l'efficacité du luspatercept à long terme, il est peu probable que son utilisation soit de longue durée, en raison de l'évolution de la maladie vers des états plus avancés. Il est à noter que les coûts de gestions des effets indésirables n'ont pas été considérés dans l'analyse, puisque ce traitement est généralement bien toléré et que ceux-ci sont majoritairement peu dispendieux. Finalement, en présumant un prix de vente garanti inférieur de 95 % au luspatercept, son coût de traitement devient comparable à celui des traitements usuels.

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

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).

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.

Une grande partie des proches aidants subissent également un niveau de charge élevé et une qualité de vie réduite par rapport à la population générale. Comme la plupart des patients atteints d'ADT associée à un SMD nécessitent des transfusions régulières, ils dépendent souvent de la famille ou d'aide extérieure en raison du besoin fréquent d'assistance pour les soins et l'exécution des activités de routine. Le fait que les patients puissent recevoir le luspatercept dans un contexte ambulatoire (c.-à-d. hors milieu hospitalier) pourrait être avantageux pour certains patients et leurs proches.

Les patients atteints d'un SMD qui ont besoin de transfusions de globules rouges font face à un fardeau supplémentaire lorsque l'accès aux ressources de soins de santé est particulièrement restreint pendant une crise de santé publique. On estime que les dons de sang ont diminué d'environ 30 % pendant la pandémie de COVID-19 en cours (Stanworth 2020).

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 attribuable à un SMD de risque très faible à intermédiaire. 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
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Population québécoise couverte par le régime d'assurance médicaments	3 084 325	s. o.
Population québécoise adulte	s. o.	7 046 330
Prévalence du SMD	█ %	0,071 %
Incidence du SMD	█ %	0,011 %
Proportion de SMD de faible risque	█ %	79 %
Proportion de patients présentant une anémie et nécessitant des transfusions de globule rouge	█ %	33 %
Proportion de patients présentant une anémie avec sidéroblastes en couronne	█ %	15 %
Proportion de patients ayant un échec ou non admissibles aux ASE	█ %	46 %
Proportion de patients n'ayant pas la délétion 5q- isolée	s. o.	97 %
Proportion de patients assurés par le régime public d'assurance médicaments	█ %	78 %
Nombre cumulatif de patients admissibles (sur 3 ans) En établissement de santé En milieu ambulatoire	s. o. █, █ et █	101, 115 et 129 79, 90 et 101
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché du luspatercept (sur 3 ans)	█, █ et █ %	13, 37 et 44 %
Provenance de ses parts de marché	En ajout aux traitements usuels ^a	En ajout aux traitements usuels
Intégration des patients dans l'analyse	Instantanée	Instantanée
FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS		
Dose moyenne (mg/kg)	█	1,32
Nombre de doses administrées en établissements de santé	█	8
Persistance thérapeutique annuelle (sur 3 ans)	█, █ et █ %	█, █ et █ %
Coût moyen de traitement par le luspatercept Pour un patient non répondant (24 semaines) ^b Pour un patient répondant (annuel) ^c	█ █ \$	87 560 \$ 187 056 \$

ASE : Agents de stimulation de l'érythropoïèse; s. o. : Sans objet; SMD : Syndrome myélodysplasique.

a L'analyse du fabricant tient également compte d'une diminution de l'usage des chélateurs du fer occasionnée par le luspatercept.

b Le coût pour un patient non répondant 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^e semaine est réalisée en milieu ambulatoire. Son remboursement est alors assumé par le régime général d'assurance médicaments.

c Ce coût représente celui imputé à la RAMQ pour chaque patient répondant. La marge bénéficiaire du grossiste est plafonnée à 49 \$ 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 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

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).

et plausibles pour la population québécoise. Toutefois, il a apporté des modifications sur un ensemble de valeurs et celles présentées ci-après ont le plus d'effet sur les résultats :

- Population québécoise adulte : Dans son analyse, le fabricant utilise comme population initiale la population québécoise couverte par le régime d'assurance médicaments. En utilisant celle-ci, il considère que 100 % des patients seront couverts par le régime public d'assurance médicaments. Toutefois, cette approche n'est pas adéquate pour estimer l'ensemble de la population qui se verra administrer le luspatercept, considérant que ce traitement pourra être offert en établissements de santé. Ainsi, ce ne sont pas uniquement les patients couverts par le régime d'assurance médicaments, mais plutôt l'ensemble de la population québécoise adulte qui devrait être considéré. De son côté, l'INESSS s'est plutôt basé sur cette population pour estimer le nombre de patients admissibles au luspatercept. La proportion de patients assurés au régime public d'assurance médicaments a été déterminée à partir des données de l'outil de recherche de l'information statistique de la RAMQ, puis appliquée lors des estimations pour le milieu ambulatoire. Cette modification augmente le nombre de patients à traiter.
- Proportion de patients n'ayant pas la délétion 5q- isolée : Selon les critères d'exclusions de l'étude MEDALIST, les patients présentant une délétion du chromosome 5q ne sont pas admissibles au traitement par le luspatercept. Ainsi, afin de s'aligner sur la population de l'étude pivot, l'INESSS ne considère pas ces patients dans l'analyse. Selon la documentation scientifique, laquelle a été validée par les experts, environ 3 % des cas de SMD présenterait la délétion 5q- isolée (Germing 2006). Cette modification diminue légèrement le nombre de patients à traiter.
- Nombre cumulatif de patients admissibles : L'INESSS prévoit que les six 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. Selon les cliniciens consultés, lors des rendez-vous en établissement pour les transfusions sanguines ou les suivis médicaux, les patients pourront se faire administrer le luspatercept et, ainsi, limiter les déplacements. Au-delà de cette période, les patients qui auront répondu au traitement recevraient le luspatercept par le biais de leurs pharmacies communautaires et son administration serait réalisée en contexte ambulatoire. Cette modification augmente le nombre de patients à traiter.
- Persistance thérapeutique annuelle : Le fabricant estime la persistance annuelle à partir de la durée moyenne de traitement par le luspatercept, ainsi que des données de survie provenant de l'étude MEDALIST. Ces données sont basées sur le paramètre d'évaluation principale de cette dernière, soit l'indépendance transfusionnelle sur une période de 8 semaines ou plus, de la semaine 1 à 24. Cela signifie que les patients reçoivent le traitement durant ■ an et que par la suite, celui-ci est cessé. Pour sa part, l'INESSS considère une évaluation de la réponse à la 24^e semaine de traitement, ce qui a un impact notable sur la proportion de patients qui poursuivra leur traitement durant la première année. De plus, la notion de répondant diffère de celle du fabricant, alors que l'INESSS définit la réponse initiale au traitement comme étant une réduction d'au moins 50 % du nombre de culots de globules rouges transfusés pendant une période d'au moins 16 semaines de la semaine 1 à 24 par rapport aux valeurs de base avant le début du traitement. Ainsi, selon cette indication, une proportion plus importante de patients pourra poursuivre le traitement après 24 semaines. La combinaison de ces deux modifications a pour effet global 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^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de l'anémie dépendante des transfusions de globules rouges associée à un syndrome myélodysplasique (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements	1 138 280 \$	437 800 \$	525 360 \$	2 101 440 \$
Nombre de personnes	13	5	6	24
RAMQ ^a	372 247 \$	338 745 \$	439 251 \$	1 150 243 \$
Nombre de personnes	10	7	9	19 ^b
IMPACT NET				
Établissements	1 138 280 \$	437 800 \$	525 360 \$	2 101 440 \$
RAMQ ^c	374 031 \$	340 469 \$	441 491 \$	1 155 991 \$
Total ^c	1 512 311 \$	778 269 \$	966 851 \$	3 257 431 \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles ^d			2 042 928 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés ^e			5 050 433 \$

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, le cas échéant.

d Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une proportion inférieure de patients ayant un échec ou non admissibles aux ASE (36 %), ainsi qu'une réduction relative des prises de parts de marché de 25 % du luspatercept (10, 28 et 33 %).

e Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une proportion supérieure de patients ayant un échec ou non admissibles aux ASE (56 %), ainsi qu'une augmentation relative des prises de parts de marché de 25 % du luspatercept (16, 46 et 55 %).

L'impact budgétaire, sur le système de santé, de l'amorce du traitement de 24 patients est estimé à 3,3 M\$ dans les 3 ans suivant l'inscription du luspatercept. La majorité de ces coûts, soit 2,1 M\$, serait imputée aux établissements de santé, principalement du fait que seuls les patients qui répondent au traitement le poursuivraient en milieu ambulatoire.

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).

Impact budgétaire associé à l'usage des culots sanguins évités découlant de l'inscription de Reblozyl^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de l'anémie dépendante des transfusions de globules rouges associée à un syndrome myélodysplasique (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT NET				
Nombre de culots évités	218	134	167	519
Établissements ^a	-77 701 \$	-47 816 \$	-59 770 \$	-185 287 \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, économies les plus faibles ^b			-119 540 \$
	Sur 3 ans, économies les plus élevées ^c			-292 874 \$

a Ces calculs s'appuient sur l'hypothèse selon laquelle un culot de globules rouges engage des coûts d'environ 357 \$ (Héma-Québec 2017-2018).

b Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une proportion inférieure de patients ayant un échec ou non admissibles aux ASE (36 %), ainsi qu'une réduction relative des prises de parts de marché de 25 % du luspatercept (10, 28 et 33 %).

c Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une proportion supérieure de patients ayant un échec ou non admissibles aux ASE (56 %), ainsi qu'une augmentation relative des prises de parts de marché de 25 % du luspatercept (16, 46 et 55 %).

Par ailleurs, en s'appuyant sur une réponse initiale au traitement définie par une réduction d'au moins 50 % du nombre de culots de globules rouges transfusés pendant une période d'au moins 16 semaines, des économies de l'ordre de 185 000 \$ 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 519 culots serait évitée.

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 Reblozyl^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de l'anémie dépendante des transfusions de globules rouges (ADT) associée à un syndrome myélodysplasique (SMD).

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 un SMD.
- Bien que l'utilisation du luspatercept présente un faible potentiel d'effets indésirables sérieux, le profil d'innocuité est jugé acceptable.
- Le luspatercept, en addition aux traitements usuels, représente une option thérapeutique qui comblerait partiellement un besoin de santé important chez ces patients et qui pourrait réduire le fardeau de la maladie.
- Sur un horizon temporel de cinq ans, le luspatercept, en ajout aux traitements usuels, a un coût de traitement supérieur de 360 398 \$ 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. Compte tenu de cette constatation, et en l'absence de données probantes permettant de considérer que le 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).

augmenterait la qualité de vie des patients, ce médicament n'est pas jugé comme étant une option efficace.

- 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 2,1 M\$ sur le budget des établissements de santé et de 1,2 M\$ sur celui de la RAMQ, dans les trois premières années, pour l'amorce du traitement de 24 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 un SMD 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.

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 3 779 \$. L'impact budgétaire net sur trois ans est quant à lui réduit de 32 517 \$.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Arber, D.A., Orazi A, Hasserjian R et coll.** The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;**127**(20):2391-405.
- **Cazzola M.** Myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med* 2021;**383**(14):1358-74.
- **Fenaux P, Haase D, Santini V, et coll.** Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann of Oncol.* 2020a;**32**(2):142-56.
- **Fenaux P, Platzbecker U, Mufti GJ, et coll.** Luspatercept in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes. *N Engl J Med* 2020;**382**(2):140-51.
- **Forsythe A, Brandt PS, Dolph M, et coll.** Systematic review of health state utility values for acute myeloid leukemia. *ClinicoEconomics and Outcomes Research* 2018;**10**:83-92
- **Germing U., Strupp C, Kuendgen A, et coll.** Prospective validation of the WHO proposals for the classification of myelodysplastic syndromes. *Hematology J* 2006;**91**: 1596-604.
- **Greenberg, P.L., Tuechler H, Schanz J, et coll.** Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood* 2012;**120**(12):2454-65.
- **Komrokji RS, Sekeres MA, Zeidan AM, et coll.** Longer-term red blood cell transfusion reduction in the phase 3 MEDALIST study of luspatercept in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts. Affiche présentée à l'American Society of Clinical Oncology (ASCO), may 29-31, 2020. Présentation 7518.
- **Leitch HA, Buckstein R, Zhu N, et coll.** Iron overload in myelodysplastic syndromes: Evidence based guidelines from the Canadian consortium on MDS. *Leuk Res* 2018;**74**:21-41.
- **Oliva EN, Platzbecker U, Garcia-Manero G, et coll.** Health-related quality of life outcomes in patients with myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts treated with luspatercept in the MEDALIST study. Affiche présentée à l'American Society of hematology, may 29-31, 2020. Présentation 1611.
- **Osborne RH, Lourenço R, Dalton A, et coll.** Quality of life related to oral versus subcutaneous iron chelation: a time trade-off study. *Value Health* 2007;**10**:451-6
- **Park S, Hamel JF, Toma A, et coll.** Outcome of lower-risk patients with myelodysplastic syndromes without 5q deletion after failure of erythropoiesis-stimulating agents. *J Clin Oncol* 2017;**35**(14):1591-7.
- **Platzbecker U, Fenaux, P, Adès L et coll.** Proposals for revised IWG 2018 hematological response criteria in patients with MDS included in clinical trials. *Blood* 2019;**133**(10):1020-30.

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).

- **Stanworth, S.J., New HV, Apelseh TO, et coll.** Effects of the COVID-19 pandemic on supply and use of blood for transfusion. *Lancet Haematol* 2020;7(10): e756-e64.
- **Szende A., Schaefer C, Goss TF, et coll.** Valuation of transfusion-free living in MDS: results of health utility interviews with patients. *Health Qual Life Outcomes* 2009;7(81).

Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, seules les plus pertinentes sont présentées.

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