

JAKAVI^{MC}

Réaction aigüe du greffon contre l'hôte

Avis transmis au ministre en septembre 2022

Marque de commerce : Jakavi

Dénomination commune : Ruxolitinib (phosphate de)

Fabricant : Novartis

Forme : Comprimé

Teneurs : 5 mg et 10 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'ajouter une indication reconnue à Jakavi^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de la réaction aigüe du greffon contre l'hôte (GVHa), si la condition suivante est respectée.

Condition

- Médicament d'exception.

Indication reconnue pour le paiement

- ◆ pour le traitement d'une réaction aigüe du greffon contre l'hôte, après une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques, chez les personnes :
 - âgées de 12 ans ou plus;
et
 - présentant une maladie de grades II à IV, selon les critères du *Mount Sinai Acute GVHD International Consortium* [MAGIC] (Harris 2016);
et
 - présentant une maladie réfractaire aux corticostéroïdes ou dépendante des corticostéroïdes selon les critères du *European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) – National Institutes of Health (NIH) – Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) Task force position statement* (Schoemans 2018).

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

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le ruxolitinib est un inhibiteur sélectif des enzymes Janus kinases (JAK) JAK1 et JAK2, impliquées dans la signalisation de différents facteurs de croissance et cytokines qui sont importants pour l'hématopoïèse et la fonction immunitaire. L'inhibition de ces enzymes par le ruxolitinib empêche l'activation de la voie JAK-STAT, ce qui réduit l'hyperprolifération cellulaire et la surproduction des cytokines. Ce médicament s'administre par voie orale et est notamment indiqué pour le traitement d'une GVHa réfractaire aux stéroïdes ou dépendante des stéroïdes chez les adultes et les enfants âgés d'au moins 12 ans.

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la première évaluation de Jakavi^{MC} par l'INESSS pour cette indication, évaluation commencée avant l'octroi de l'avis de conformité de Santé Canada et réalisée dans le cadre d'un processus d'évaluation aligné sur Santé Canada et l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé.

L'indication demandée à l'INESSS par le fabricant cible le traitement d'une GVH chez les patients de 12 ans ou plus qui présentent une réponse inadéquate aux corticostéroïdes ou aux autres traitements à action générale, peu importe la forme. Toutefois, l'évaluation aux fins d'inscription de Jakavi^{MC} a été réalisée de façon distincte pour le traitement de la GVH de formes chronique et aiguë. Les travaux d'évaluation de Jakavi^{MC} pour le traitement de la réaction chronique de la GVH ont été publiés précédemment ([INESSS 2022](#)).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

La GVH est une complication potentiellement mortelle de la greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) allogénique, laquelle est utilisée pour le traitement de divers cancers hématologiques. Elle survient lorsque les cellules souches d'un donneur attaquent les cellules saines du receveur et entraînent des dommages dans plusieurs organes. On distingue 2 formes principales de la GVH, soit la forme aiguë et la forme chronique. La forme aiguë est fulminante et survient généralement dans les 100 premiers jours suivant la greffe, alors que la forme chronique de la maladie est indolente. L'atteinte de la peau, du foie et du tractus gastro-intestinal est commune aux formes aiguë et chronique de la GVH, tandis que les atteintes aux autres organes, notamment la bouche, les yeux, les articulations, les organes génitaux et les poumons, sont caractéristiques de la GVH chronique (Société de leucémie et lymphome 2021). La gravité des manifestations de la GVHa nécessite souvent une hospitalisation. Il est estimé que 30 à 50 % des patients recevant une GCSH allogénique seront aux prises avec une GVHa (Zeiser 2017). Cette dernière peut survenir seule, en chevauchement avec la forme chronique de la maladie ou se transformer éventuellement en forme chronique.

La gravité de la GVHa peut être classifiée de grade I (moins grave) à IV (plus grave) en fonction du nombre d'organes touchés et du degré des atteintes, notamment selon les critères du *Mount Sinai Acute GVHD International Consortium* [MAGIC] (Harris 2016). Les patients atteints d'une GVHa de grades III-IV tendent à présenter un moins bon pronostic ainsi qu'une survie réduite (Société de leucémie et lymphome 2021).

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).

Afin de réduire l'incidence et la gravité de la GVHa, plusieurs précautions sont prises avant et après la greffe, notamment l'administration d'immunosuppresseurs comme un inhibiteur de la calcineurine (cyclosporine ou tacrolimus), la globuline antithymocyte ou la cyclophosphamide (Société de leucémie et lymphome 2021). Notons toutefois qu'il n'existe aucun standard de soin reconnu pour la prévention de la GVHa et que la nature des immunosuppresseurs utilisés peut varier entre les établissements de santé.

Le traitement de la GVHa est complexe et requiert d'être adapté à la situation particulière du patient. Il est déterminé en fonction de la gravité des symptômes et des risques de complications. La maladie de grade I, laquelle concerne uniquement la peau, est généralement traitée par des thérapies locales, comme des crèmes topiques à base de stéroïdes. Pour la maladie de grades II à IV, un traitement systémique par les corticostéroïdes constitue le standard de soin, lequel est souvent associé à un inhibiteur de la calcineurine. De façon générale, lorsqu'un traitement systémique est requis, ce dernier est débuté en milieu hospitalier en raison de la précarité de la condition des patients. L'immunosuppression engendrée par les traitements systémiques peut toutefois mener à des rechutes de la maladie sous-jacente ainsi qu'à la survenue d'infections et de plusieurs effets indésirables. Ainsi, l'atteinte d'une rémission rapide est importante afin d'être en mesure d'en sevrer les patients dès que possible.

Le taux de réponse aux corticostéroïdes systémiques est limité à 30 à 40 % (Weisdorf 1990, MacMillan 2002). Ainsi, la majorité des patients atteints d'une GVHa auront une maladie réfractaire aux corticostéroïdes ou dépendante des corticostéroïdes. La maladie réfractaire aux corticostéroïdes est généralement définie par une progression de la GVHa après 3 à 5 jours de traitement par les stéroïdes à haute dose (au moins 2 mg/kg/jour de prednisone ou l'équivalent), l'absence d'amélioration après 5 à 7 jours de traitement ou une réponse incomplète après plus de 28 jours de traitement, tandis que la maladie dépendante des corticostéroïdes réfère à l'incapacité de réduire les doses de prednisone sous 2 mg/kg/jour après un traitement initial réussi d'au moins 7 jours, ou à la réapparition de la GVHa active pendant la réduction des doses du corticostéroïde (Schoemans 2018). Le traitement de la GVHa réfractaire aux corticostéroïdes ou dépendante des corticostéroïdes consiste à ajouter un agent systémique au traitement en cours. Toutefois, l'efficacité et l'innocuité de la majorité des agents disponibles reposent sur des données issues d'études de phase précoce, sans comparateur et menées sur un faible nombre de patients. De plus, aucun agent ne dispose d'une indication reconnue pour cette condition. Dans ce contexte, la sélection de la thérapie est notamment guidée par la présentation clinique, l'expérience des cliniciens, les toxicités potentielles des agents, les réponses aux thérapies antérieures, l'accessibilité aux agents et la commodité d'administration des agents. Actuellement, les traitements les plus fréquemment utilisés en pratique clinique au Québec pour la GVHa réfractaire aux corticostéroïdes ou dépendante des corticostéroïdes incluent le ruxolitinib (obtenu suivant l'autorisation des comités de convenance des établissements de santé et par le biais de la mesure du patient d'exception), la photophérese extracorporelle (PEC), laquelle peut être utilisée seule ou en association avec le ruxolitinib, le basiliximab, particulièrement pour les atteintes digestives basses, et le mycophénolate mofétil (MMF). Notons que la PEC n'est disponible que dans quelques centres au Québec.

Besoin de santé

La GVHa est une maladie fulminante associée à une mortalité élevée. La plupart des agents disponibles pour le traitement de la maladie réfractaire aux corticostéroïdes ou dépendante des corticostéroïdes ont une efficacité ou une accessibilité limitée. Ainsi, chez les patients dont la maladie est réfractaire aux corticostéroïdes ou dépendante des corticostéroïdes, il existe un besoin pour de nouvelles options 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).

traitement bien tolérées pouvant mener à la rémission de la maladie et prolonger la vie des patients. Par ailleurs, une option de traitement efficace permettant de réduire les doses des corticostéroïdes est également recherchée afin de limiter les risques d'infections et d'effets indésirables.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, les études REACH-2 (Zeiser 2020, Mohty 2021 [affiche]) et REACH-1 (Jagasia 2020) ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Des données appuyant l'utilisation du ruxolitinib chez les adolescents ont également été considérées (Moiseev 2020 et Uygun 2020).

Notons que l'homologation de Jakavi^{MC} au Canada pour le traitement de la GVHa repose sur les données d'efficacité et d'innocuité de l'essai REACH-1 ainsi que sur les données de pharmacocinétique et d'innocuité de l'essai REACH-2. Les données d'efficacité de l'essai REACH-2 n'ont pas été examinées par Santé Canada en raison d'incertitudes soulevées par la *Food and Drug Administration* (FDA) lors de leur évaluation des données brutes de l'essai REACH-2 dans le cadre d'une demande de mise à jour de l'étiquette pour l'indication en GVHa déjà approuvée par la FDA sur la base des données de l'essai REACH-1. La FDA a notamment exprimé certaines réserves quant aux informations inscrites sous forme de texte libre dans les dossiers cliniques et quant à la détermination des réponses selon le jugement des investigateurs. Puisque l'examen des données brutes n'est pas une pratique commune pour l'homologation des médicaments au Canada, Santé Canada a fondé son évaluation de l'efficacité de Jakavi^{MC} sur la sous-population de l'étude REACH-1 évaluable par la FDA (n = 49). Par contre, notons que l'*European Medicines Agency* (EMA) n'a pas émis de réserve quant à l'utilisation des données de l'essai REACH-2 lors de leur homologation de Jakavi^{MC} pour le traitement de la GVH ([EMA 2022](#)). Dans ce contexte, et en considérant la complexité de l'évaluation de la GVHa, l'INESSS est d'avis que l'étude comparative REACH-2 constitue un document incontournable pour l'évaluation de la valeur thérapeutique dans le cadre des présents travaux aux fins d'inscription.

Étude REACH-2

Il s'agit d'un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et à devis ouvert, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du ruxolitinib à celles des meilleurs traitements disponibles (MTD). Il a été réalisé sur 309 patients, âgés d'au moins 12 ans, ayant développé, après une GCSH allogénique, une GVHa de grades II à IV selon les critères MAGIC (Harris 2016). Pour être admis, les patients devaient présenter une maladie réfractaire aux corticostéroïdes ou dépendante des corticostéroïdes et ne pas avoir reçu plus d'une thérapie systémique pour la GVHa réfractaire aux corticostéroïdes ou dépendante des corticostéroïdes. La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon le grade de la maladie (II, III ou IV).

Les patients ont été répartis en 2 groupes pour recevoir, en ajout à leur corticothérapie avec ou sans un inhibiteur de la calcineurine, le ruxolitinib à raison de 10 mg 2 fois par jour par voie orale ou l'un des 9 traitements suivants au choix de l'investigateur : la globuline antithymocyte, la PEC, les cellules stromales mésenchymateuses, le méthotrexate à faible dose, le MMF, l'évérolimus, le sirolimus, l'étanercept ou l'infliximab. Les traitements étaient administrés jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. En présence d'effets indésirables significatifs, leur administration pouvait être interrompue ou leur dose pouvait être réduite. Après l'atteinte d'une réponse objective, les doses du corticostéroïde, de l'inhibiteur de la calcineurine et du ruxolitinib pouvaient être diminuées 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).
--

façon séquentielle. Les patients recevant l'un des traitements du groupe témoin pouvaient, en l'absence de réponse, recevoir le ruxolitinib à partir du jour 28.

Le paramètre d'évaluation principal est la proportion de patients atteignant une réponse objective au jour 28, laquelle est définie par une réponse complète ou partielle en fonction des critères MAGIC (Harris 2016) et définis dans le protocole. Le paramètre secondaire clé est la proportion de patients ayant présenté une réponse objective au jour 28 et l'ayant maintenu jusqu'au jour 56. Afin de contrôler l'inflation de l'erreur de type 1 (alpha), ces 2 paramètres ont été évalués selon une approche hiérarchisée avec un seuil unilatéral de 2,5 %. Le tableau qui suit fait état des principaux résultats obtenus sur la population en intention de traiter, après un suivi médian de 5,04 mois dans le groupe sous ruxolitinib et de 3,58 mois dans le groupe témoin.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude REACH-2 (Zeiser 2020)

Paramètre d'évaluation	Ruxolitinib 20 mg/jour (n = 154)	Meilleurs traitements disponibles ^a (n = 155)	RC ou RRI (IC95 % ou valeur p
Réponse objective au jour 28 ^b	62 %	39 %	RC : 2,64 (1,65 à 4,22) p < 0,001
Réponse soutenue au jour 56 ^c	40 %	22 %	RC : 2,38 (1,43 à 3,94) p < 0,001
Survie médiane sans échec ^d	5,0 mois	1,0 mois	RRI : 0,46 (0,35 à 0,60)
Survie médiane globale estimée	11,1 mois	6,5 mois	RRI : 0,83 (0,60 à 1,15)

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; RC : Rapport de cotes; RRI : Rapport des risques instantanés.

- a Traitement au choix de l'investigateur parmi la globuline antithymocyte, la photophérèse extracorporelle, les cellules stromales mésenchymateuses, le méthotrexate à faible dose, le mycophénolate mofétil, l'évérolimus, le sirolimus, l'étanercept et l'infliximab. Posologie à la discrétion de l'investigateur.
- b Pourcentage de patients atteignant une réponse complète ou partielle en fonction des critères du *Mount Sinai Acute GVHD International Consortium* [MAGIC] (Harris 2016) et définis dans le protocole.
- c Pourcentage de patients ayant présenté une réponse complète ou partielle au jour 28 et l'ayant maintenue au jour 56, où la réponse est déterminée en fonction des critères MAGIC (Harris 2016) et définis dans le protocole.
- d Délai médian entre la répartition aléatoire et l'instauration d'une nouvelle thérapie systémique pour la réaction du greffon contre l'hôte, la rechute de la maladie sous-jacente ou le décès, selon la 1^{re} occurrence.

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

- Cette étude est jugée de bonne qualité méthodologique, malgré certaines limites.
 - Le devis ouvert pourrait avoir influencé les mesures d'évaluation subjectives, telles que la qualité de vie et l'innocuité.
 - Le régime posologique du ruxolitinib diffère de celui recommandé dans la monographie de produit (5 mg 2 fois par jour avec une augmentation possible à 10 mg 2 fois par jour en l'absence de cytopénie après 3 jours).
 - La mesure du paramètre principal est réalisée par les investigateurs dans les différents centres. L'évaluation de la réponse selon des critères préétablis dans le protocole limitent toutefois la portée du biais de détection potentiel.
 - La courte durée du suivi et la permutation entre les groupes limite l'interprétation des données de survie globale.

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 répartition aléatoire a été stratifiée selon le grade de la maladie, ce qui est pertinent. Les caractéristiques de base des patients sont généralement bien équilibrées entre les groupes.
- Le paramètre d'évaluation principal est jugé cliniquement pertinent.
- L'étude est menée sur un nombre important de patients.
- Le plan statistique est adéquat pour apprécier les paramètres d'évaluation principal et secondaire clé.

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

- Le groupe témoin représente la grande diversité des traitements offerts. Toutefois, la plupart des traitements au choix de l'investigateur sont très peu ou pas utilisés au Québec. Néanmoins, la PEC et le MMF, lesquels sont employés en pratique clinique au Québec, figurent parmi les options les plus utilisées dans l'étude (26 et 16 % des patients du groupe comparateur, respectivement).
- La nature du groupe témoin ne permet pas l'appréciation de l'efficacité et de l'innocuité du ruxolitinib par rapport à celles d'un traitement en particulier; seules des conclusions par rapport à l'ensemble des traitements utilisés peuvent être retenues.
- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. L'âge médian des patients était de 54 ans (intervalle de 12 à 73 ans), 9 patients (3 %) étaient adolescents et 59 % étaient des hommes. Au total, 64 % des patients présentaient une GVHa de grades III-IV. Les atteintes les plus fréquentes se situaient au niveau du tube digestif inférieur (68 %) et de la peau (54 %).
- De l'avis des experts, la population sélectionnée est globalement représentative de celle qui serait traitée au Québec.

Les résultats de l'étude REACH-2 montrent que le ruxolitinib permet à une proportion de patients significativement plus élevée d'atteindre une réponse objective au jour 28, par rapport aux MTD. La différence est jugée cliniquement significative. Des améliorations ont été constatées dans l'ensemble des organes touchés par la GVHa. Les résultats suggèrent des bénéfices en faveur du ruxolitinib quant aux taux de réponse objective dans la plupart des sous-groupes prédéfinis, dont selon le grade de la maladie. Par ailleurs, le ruxolitinib permet à une proportion de patients significativement plus élevée de maintenir leur réponse objective obtenue au jour 28 jusqu'au jour 56, par rapport aux MTD. La durée médiane de la réponse a été plus longue avec le ruxolitinib (■ jours contre ■ jours).

Les résultats suggèrent également que, par rapport aux MTD, le ruxolitinib prolonge la survie médiane sans échec, où l'échec est défini par la rechute ou la progression de la maladie sous-jacente, la mortalité sans rechute, ou l'instauration d'une nouvelle thérapie pour la GVH. L'incidence d'échecs liés à la rechute ou à la progression de la maladie sous-jacente s'est avérée similaire entre les groupes, celle relative aux décès sans rechute a été légèrement inférieure avec les MTD, mais le ruxolitinib a nettement retardé le recours à une nouvelle thérapie systémique, ce qui est cohérent avec les bénéfices observés sur les taux de réponse objective.

Au moment de l'analyse principale, le nombre de décès observé était similaire entre les groupes (47 % [n = 72] contre 51 % [n = 79]). La principale cause des décès était la GVHa. L'immaturation des données ne permet pas l'appréciation de la survie globale et la forte proportion de patients ayant changé de groupe pour recevoir le ruxolitinib (n = 49, 32 %) limitera l'interprétation des données à long terme.

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).

Chez les patients ayant reçu le ruxolitinib, une réduction importante de la dose du corticostéroïde a été observée après 56 jours de traitement. Toutefois, l'ampleur de l'effet était similaire entre les 2 groupes.

Une légère amélioration de la qualité de vie, mesurée par le questionnaire *Functional Assessment of Cancer Therapy – Bone Marrow Transplantation* (FACT-BMT) et l'*EuroQol – 5 Dimension – 5 Level* (EQ-5D-5L), a été observée après 24 semaines dans les 2 groupes. Toutefois, aucun bénéfice cliniquement significatif entre les groupes n'est constaté. Ces résultats doivent être interprétés avec prudence compte tenu du devis ouvert et du nombre restreint de patients ayant complété les questionnaires de qualité de vie après 24 semaines.

Les résultats d'efficacité issus de la phase de prolongation, obtenus après un suivi supplémentaire de 6 mois, sont cohérents avec ceux de l'analyse principale. Ils suggèrent que le ruxolitinib présente une efficacité soutenue après une période de suivi prolongée. Le nombre de décès est demeuré similaire entre les groupes (54 % [n = 82] contre 57 % [n = 86]) et aucun bénéfice de survie globale n'a été observé (rapport des risques instantanés : ■; p = ■). Par ailleurs, une incidence supérieure de GVH chronique a été constatée chez les patients du groupe sous ruxolitinib, par rapport à ceux du groupe bénéficiant des MTD (29,2 % contre 18,7 %). Toutefois, moins de cas graves sont survenus avec le ruxolitinib (4 cas avec le ruxolitinib et 7 cas avec les MTD). Les implications de ce résultat sont à ce jour incertaines.

En ce qui a trait à l'innocuité, les effets indésirables de grade III ou plus les plus fréquemment rapportés avec le ruxolitinib jusqu'au jour 28 ont été la thrombocytopenie (27 %), l'anémie (22 %), les infections (22 %), la réduction du décompte plaquettaire (14 %) et la neutropénie (13 %). Par rapport aux MTD, une incidence plus marquée de thrombocytopenie a été observée avec le ruxolitinib. Au moment de la clôture de la collecte de données pour l'analyse principale, l'incidence d'infections de grade III ou plus était plus élevée avec le ruxolitinib (37 % contre 28 %). Le profil d'innocuité du ruxolitinib observé dans la phase de prolongation après un suivi supplémentaire de 6 mois concorde avec celui observé lors de l'analyse principale. Les effets indésirables ont mené à l'abandon du traitement chez 27 % des patients du groupe sous ruxolitinib, par rapport à 9,3 % de ceux du groupe témoin.

Étude REACH-1

Il s'agit d'un essai de phase II multicentrique, sans comparateur et à devis ouvert, qui a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du ruxolitinib. Il a été réalisé sur 71 patients, âgés d'au moins 12 ans, ayant eu, après une GCSH allogénique, une GVHa de grades II à IV selon les critères MAGIC (Harris 2016). Pour être admis, les patients devaient présenter une maladie réfractaire aux corticostéroïdes ou dépendante des corticostéroïdes et ne devaient pas avoir reçu plus d'une thérapie systémique, en ajout du corticostéroïde, pour le traitement de la GVHa.

Les patients ont reçu, par voie orale, le ruxolitinib à raison de 5 mg 2 fois par jour. En l'absence de cytopénies après 3 jours de traitement, le dosage pouvait être augmenté à 10 mg 2 fois par jour. Les patients poursuivaient leur thérapie immunosuppressive composée d'un corticostéroïde systémique, avec ou sans un inhibiteur de la calcineurine. Les traitements étaient administrés jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. En présence d'effets indésirables significatifs, l'administration du ruxolitinib pouvait être interrompue ou sa dose pouvait être réduite. Suivant l'atteinte d'une réponse objective, les doses du corticostéroïde, de l'inhibiteur de la calcineurine et du ruxolitinib pouvaient être diminuées.

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

Le paramètre d'évaluation principal est la proportion de patients atteignant une réponse objective (réponse complète, très bonne réponse partielle ou réponse partielle) au jour 28 selon les investigateurs en fonction des critères consensus publiés par Martin et ses collaborateurs (2009). Les paramètres d'évaluation secondaires incluent la durée de la réponse lorsque tous les patients ont complété la visite à 6 mois et la survie globale. Le tableau qui suit fait état des principaux résultats obtenus sur la population en intention de traiter, après un suivi médian de 156 jours (intervalle de 9 à 518 jours).

Principaux résultats d'efficacité de l'étude REACH-1 (Jagasia 2020)

Paramètre d'évaluation	Ruxolitinib (n = 71)
Réponse objective au jour 28 ^a	54,9 % IC95 % (42,7 à 66,8 %)
Durée médiane de la réponse à 6 mois ^b	345 jours IC95 % (159 jours à non atteinte)
Survie globale estimée à 6 mois ^c	51 % IC95 % (38,7 à 62,1 %)

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %.

- a Pourcentage de patients ayant atteint une réponse complète, une très bonne réponse partielle ou une réponse partielle selon les critères consensus publiés par Martin et ses collaborateurs (2009).
- b Définie par le délai entre la première réponse et la progression de la maladie ou le décès, lorsque tous les patients encore à l'étude ont complété la visite à 6 mois.
- c Résultat exprimé en proportion de patients.

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

- Cette étude est jugée de faible qualité méthodologique.
 - Étude de phase précoce, sans comparateur et menée sur un nombre restreint de patients.
 - Le devis ouvert pourrait avoir influencé les mesures d'évaluation subjectives, telle que l'innocuité.
 - La mesure du paramètre principal est réalisée par les investigateurs dans les différents centres. L'évaluation de la réponse selon des critères consensus limitent toutefois la portée du biais de détection potentiel.
 - Le taux d'attrition est important; environ le tiers des patients (n = 24) ont abandonné le ruxolitinib au jour 28 ou avant, et environ la moitié des patients (n = 36) ont cessé le traitement après le jour 28.
- Le paramètre d'évaluation principal est jugé cliniquement pertinent.
- Les analyses réalisées sont de nature descriptive.

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

- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. L'âge médian des patients était de 58 ans (intervalle de 18 à 73 ans) et 51 % étaient des femmes. Au total, 68 % des patients présentaient une maladie de grades III-IV. La durée médiane de l'exposition antérieure aux corticostéroïdes était de 15 jours (intervalle de 3 à 285 jours).
- De l'avis des experts, la population sélectionnée est globalement représentative de celle qui serait traitée au Québec.

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

Bien que l'étude REACH-1 ne soit pas comparative et qu'elle inclut un faible nombre de patients, ses résultats concordent avec ceux de l'étude REACH-2. Dans cette étude, le ruxolitinib a atteint le seuil prédéterminé de réponse objective tumorale au jour 28 (limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % d'au moins 40 %). La réponse obtenue avec le ruxolitinib semble également durable. Le taux de survie globale estimée à 6 mois obtenu dans l'étude REACH-1 s'apparente à celui de 49 % rapporté dans une méta-analyse portant sur l'ensemble des autres options (Martin 2012), ce qui suggère que le ruxolitinib ne procurerait pas de bénéfices clairs sur la survie globale. Par ailleurs, tout comme dans l'étude REACH-2, les principaux effets indésirables rapportés sont des cytopénies et des infections.

Études complémentaires

Les résultats des études de Moiseev et de Uygun, lesquelles incluent des enfants et des adolescents atteints de GVH réfractaire aux corticostéroïdes ou dépendante des corticostéroïdes, sont cohérents avec ceux obtenus dans l'étude REACH-2. Par ailleurs, dans l'étude de Moiseev, aucune différence sur les taux de réponse objectives, la survie globale et la toxicité n'a été observée entre les adultes et les enfants. Ces résultats, combinés à ceux de l'étude REACH-2, appuient l'utilisation du ruxolitinib dans la population âgée de 12 à 17 ans.

Perspective du patient

Au cours de l'évaluation du ruxolitinib, l'INESSS a reçu une communication conjointe de plusieurs associations de patients (*Lymphoma Canada, Lymphoma and Leukemia Society of Canada, CLL Canada, Myeloma Canada, Aplastic Anemia & Myelodysplasia Association of Canada, Canada MPN Research Foundation, CML Network, Canadian MPN Network, Cell Therapy Transplant Canada*). Les éléments rapportés par ces associations reposent sur les résultats d'un sondage international réalisé en ligne auprès de 68 patients atteints de GVH, y compris 46 Canadiens, dont 6 Québécois. Parmi les 45 répondants ayant fourni des détails sur le type de GVH dont ils ont souffert suivant une GCSH allogénique, 13 % ont eu une GVHa, 24 % ont eu une GVH de forme chronique et 62 % ont eu les 2 formes de la maladie.

Les patients soulignent que les symptômes de la GVH sont nombreux et varient selon les organes touchés. Les symptômes graves les plus fréquemment signalés par les patients incluent les éruptions cutanées (parfois sur tout le corps), la sécheresse oculaire, la bouche sèche, divers troubles gastro-intestinaux, les douleurs articulaires, les problèmes de mobilité, les infections et la difficulté à respirer. Les symptômes de la maladie réduisent considérablement la qualité de vie des personnes atteintes, en nuisant notamment à la poursuite des activités quotidiennes et à la capacité à travailler, à étudier ou à passer du temps avec leurs proches. Par ailleurs, la prise en charge de la GVH requiert de nombreuses consultations médicales, ce qui implique un nombre important de déplacements et de séjours à l'extérieur du domicile des patients, en particulier pour ceux résidant à l'extérieur des grands centres urbains. Les patients témoignent d'un besoin de nouvelles thérapies qui pourraient réduire les symptômes, améliorer la qualité de vie et permettre de vivre plus longtemps.

Parmi les répondants ayant reçu le ruxolitinib (n = 20), la plupart ont déclaré qu'il s'est avéré être un traitement efficace, qu'il a amélioré leur qualité de vie et que les effets indésirables étaient tolérables. Par ailleurs, il est rapporté que l'administration du ruxolitinib à domicile présente un avantage évident par rapport à la PEC, particulièrement pour les patients qui vivent en dehors des grandes zones urbaines, puisque les déplacements en sont limités.

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

Les cliniciens mentionnent que les corticostéroïdes représentent le standard de soin en 1^{re} intention pour le traitement de la GVHa de grades II à IV. Toutefois, lorsque la maladie devient réfractaire aux corticostéroïdes ou dépendante des corticostéroïdes, la pratique clinique est variable entre les centres et entre les greffeurs, en l'absence de données comparatives de bonne qualité. La majorité des agents actuellement utilisés ont seulement été étudiés dans des essais de phase précoce, sans comparateur et menés sur un nombre restreint de patients. Compte tenu que la GVHa réfractaire aux corticostéroïdes ou dépendante des corticostéroïdes est une maladie associée à une mortalité élevée, les experts rapportent que l'atteinte rapide d'une rémission de la maladie, la réduction de l'immunosuppression et la survie représentent les principaux objectifs de traitement.

De l'avis des cliniciens, les résultats robustes de l'étude de phase III comparative REACH-2 représentent une avancée. Ils estiment que l'efficacité supérieure du ruxolitinib pour atteindre et maintenir une réponse objective en fait un traitement de choix. Malgré l'absence de bénéfice démontré sur la survie globale par rapport aux autres options, les cliniciens estiment qu'un gain de survie avec le ruxolitinib est plausible. En effet, compte tenu que les décès après une greffe de cellules souches sont majoritairement liés à la GVH (atteintes aux organes) et aux complications infectieuses, ils soulignent l'importance pour le pronostic vital du patient d'atteindre rapidement une rémission et de réduire rapidement l'immunosuppression. D'ailleurs, ils signalent aussi qu'une analyse exploratoire issue de l'étude REACH-1 suggère que les patients ayant répondu au ruxolitinib ont une meilleure survie par rapport aux non-répondants. Ils mentionnent également que la forte proportion de patients ayant permuté de groupe pour recevoir le ruxolitinib dans l'étude REACH-2 pourrait avoir masqué un gain de survie globale. Par ailleurs, ils considèrent que les faibles taux de mortalité sans rechute et de récurrence de la maladie sous-jacente observés avec le ruxolitinib dans les études militent en faveur d'une amélioration de la survie.

Les cliniciens rapportent une certaine expérience avec le ruxolitinib pour le traitement de la GVHa réfractaire aux corticostéroïdes ou dépendante des corticostéroïdes puisqu'il est actuellement employé dans plusieurs centres de transplantation de cellules souches du Québec (par le biais des comités de convenance des établissements et la mesure du patient d'exception). Ils mentionnent qu'en pratique clinique, le ruxolitinib est utilisé à raison de 10 mg 2 fois par jour et est globalement bien toléré. Ils indiquent que le traitement de la GVHa réfractaire aux corticostéroïdes est beaucoup plus fréquent que celui de la maladie dépendante des corticostéroïdes. Puisque les patients sont souvent hospitalisés au moment de la survenue de la GVHa réfractaire aux corticostéroïdes, les cliniciens mentionnent que, dans ce contexte, le ruxolitinib est généralement débuté en établissement de santé pendant 4 à 8 semaines, puis poursuivi en externe lorsque la condition du patient le permet. Pour une maladie dépendante des corticostéroïdes, le traitement par le ruxolitinib est généralement débuté en ambulatoire, compte tenu du délai plus important pour établir la dépendance aux corticostéroïdes. De façon générale, les cliniciens rapportent que le ruxolitinib est utilisé pour une période pouvant varier de 3 à 12 mois. Sa vitesse de sevrage dépend notamment de la réponse au traitement et du risque infectieux.

Les cliniciens estiment que le ruxolitinib et la PEC constituent les options les plus efficaces de l'arsenal thérapeutique actuellement disponible pour cette maladie. Ils rapportent que la PEC demeure une option

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).

très attrayante pour certains patients à haut risque infectieux puisqu'elle n'est pas immunosuppressive. Toutefois, la PEC n'est disponible que dans quelques centres au Québec.

Les cliniciens ayant une expérience pédiatrique rapportent que les manifestations et la prise en charge de la GVHa sont similaires entre les enfants de 12 à 17 ans et les adultes.

De plus, les cliniciens anticipent que le ruxolitinib devienne un traitement de 1^{er} choix pour les patients atteints de GVHa de grades II à IV réfractaire aux corticostéroïdes ou dépendante des corticostéroïdes, notamment en raison de son efficacité démontrée dans une étude de bonne qualité, de la commodité de son administration orale et de la facilité de son accès suivant son inscription sur les listes des médicaments.

Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique

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

- La GVHa est une maladie fulminante associée à une mortalité élevée.
- Il existe un besoin de nouvelles options de traitement bien tolérées pouvant mener à la rémission de la maladie et prolonger la vie des patients. Par ailleurs, une option de traitement efficace permettant de réduire les doses des corticostéroïdes est également recherchée afin de limiter les risques d'infections et d'effets indésirables.
- Les données d'efficacité du ruxolitinib reposent principalement sur l'étude REACH-2, une étude de phase III de bonne qualité méthodologique le comparant aux MTD. Ses résultats indiquent que le ruxolitinib est supérieur aux MTD pour atteindre une réponse objective. La réponse obtenue avec le ruxolitinib semble durable. Le ruxolitinib permet de réduire les doses de corticostéroïdes de façon importante, mais aucun bénéfice par rapport aux MTD n'est observé. Par ailleurs, aucun bénéfice cliniquement significatif de survie globale et de qualité de vie n'est observé entre le ruxolitinib et les MTD.
- Les résultats d'efficacité de l'étude non comparative REACH-1 appuient ceux de l'étude REACH-2.
- Les cytopénies figurent parmi les effets indésirables les plus communs avec le ruxolitinib, lesquelles sont attendues et peuvent être prises en charge. L'incidence d'infections demeure une préoccupation, d'où l'importance de la prophylaxie avec des anti-infectieux et l'importance de faire un sevrage dès que possible des thérapies immunosuppressives.
- Les cliniciens estiment que l'efficacité démontrée du ruxolitinib pour atteindre et maintenir une rémission en fait un traitement de choix. Malgré l'absence de bénéfice démontré sur la survie globale par rapport aux autres options, ils considèrent qu'un gain de survie avec le ruxolitinib est plausible. Par ailleurs, l'expérience des cliniciens indique que le ruxolitinib est globalement bien toléré.
- La perspective des patients a été documentée au moyen d'un sondage international mené par diverses associations de patients en GVH. Parmi les répondants ayant reçu le ruxolitinib (n = 20), la plupart ont déclaré qu'il s'est avéré être un traitement efficace, qu'il a amélioré leur qualité de vie et que les effets indésirables étaient tolérables.

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).

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 ruxolitinib est reconnue pour le traitement de la réaction aigüe du greffon contre l'hôte de grades II à IV, réfractaire aux corticostéroïdes ou dépendante des corticostéroïdes.

Motifs de la position unanime

- Les membres reconnaissent que le ruxolitinib est associé à un taux de réponse objective significativement supérieur à celui des meilleurs traitements disponibles. Les réponses obtenues semblent durables.
- Le ruxolitinib prolonge significativement la survie sans échec par rapport aux meilleurs traitements disponibles, principalement en retardant le recours à une nouvelle thérapie.
- Les principaux effets indésirables d'intérêt avec le ruxolitinib sont les cytopénies, lesquelles peuvent être prises en charge, notamment par la réduction des doses. Après une allogreffe de cellules souches, les infections demeurent une préoccupation, d'où l'importance d'amorcer une prophylaxie par des anti-infectieux et de sevrer les corticostéroïdes dès que possible. Considérant la condition médicale et son contexte, les membres considèrent le profil d'innocuité du ruxolitinib acceptable.
- Malgré l'absence d'un gain de survie globale démontré par rapport aux meilleurs traitements disponibles, les membres estiment que le ruxolitinib constitue une option de traitement efficace et bien tolérée dont le mode d'administration est convivial; il comblerait donc un besoin de santé.

JUSTESSE DU PRIX

Le tableau qui suit fournit le prix de vente garanti (PVG) du ruxolitinib et de l'un de ses comparateurs pharmacologiques, ainsi que leur coût d'acquisition pour le traitement des patients de 12 ans ou plus atteints d'une GVHa réfractaire aux corticostéroïdes ou dépendante des corticostéroïdes.

Coût d'acquisition de Jakavi^{MC} et de son principal comparateur inscrit sur la *Liste des médicaments*

Médicament	Posologie considérée ^a	Prix unitaire ^b	Coût d'acquisition du traitement par période de 28 jours ^c
Jakavi ^{MC} Ruxolitinib, Co.	10 mg 2 fois par jour	82,19 \$/5 ou 10 mg	4 603 \$
COMPARATEUR			
Mycophénolate mofétil, Co. Versions génériques	1 g 2 fois par jour	0,74 \$/ 500 mg	83 \$

Co. : Comprimé.

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

b Ces prix proviennent des prix de vente garantis soumis par le fabricant ou de celui de la *Liste des médicaments*. Le cas échéant, le prix le plus bas s'applique.

c Ce calcul présume une utilisation parfaite des médicaments. Il exclut toutefois le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

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

Il est à noter qu'en pratique clinique, d'autres traitements pharmacologiques et non pharmacologiques sont aussi employés pour cette indication. Il s'agit notamment de la PEC et du basiliximab. Leur coût d'acquisition sont les suivants :

- pour la PEC, 12 000 \$ pour la première période de 28 jours et 6 000 \$ pour les subséquentes;
- pour le basiliximab, 8 418 \$.

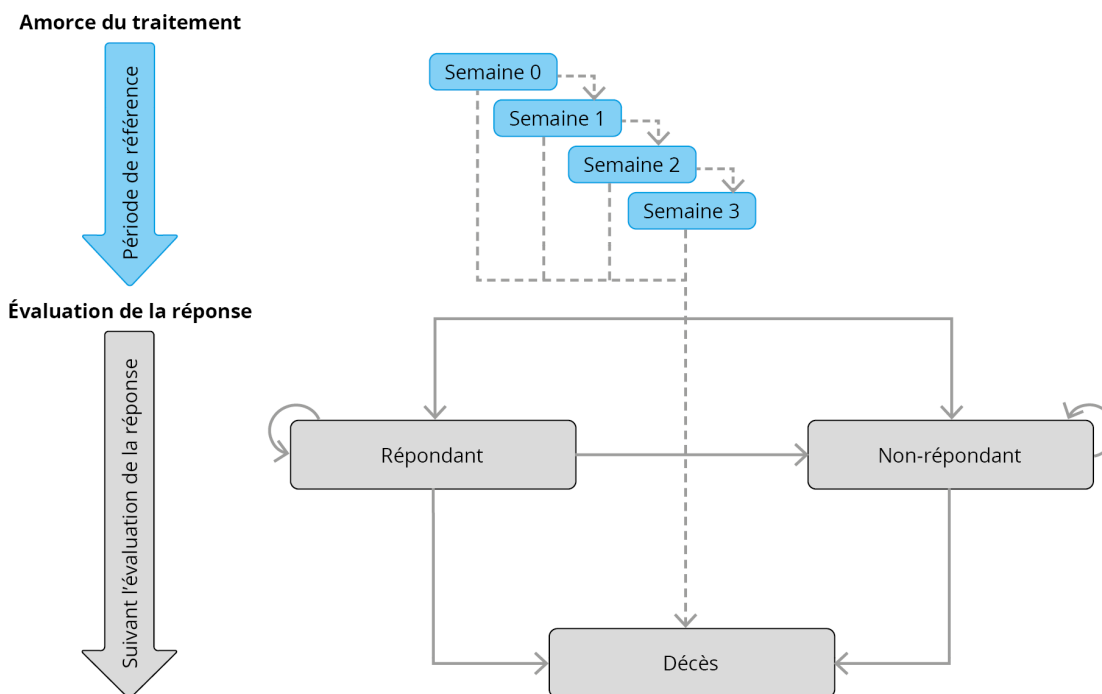
Ces calculs reposent sur les protocoles et posologie usuels, c'est-à-dire 2 séances par semaine pendant 4 à 8 semaines, puis une séance par semaine pour la PEC et une injection de 20 mg au jour 1 et 2, puis une injection par semaine pendant un total de 3 semaines pour le basiliximab. Notons que dans de rares cas, d'autres traitements, comme le sirolimus ou l'infliximab, sont utilisés.

RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

L'analyse soumise par le fabricant a, entre autres, pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) du ruxolitinib comparativement aux MTD, pour le traitement de la GVHa de grades II à IV réfractaire aux corticostéroïdes ou dépendante des corticostéroïdes. Dans cette analyse, les MTD comprennent la globuline antithymocyte (7 %), la PEC (32 %), le méthotrexate à faible dose (1 %), le MMF (32 %), le sirolimus (16 %), l'étanercept (9 %) et l'infliximab (3 %). La proportion d'usage de chacun des traitements composant les MTD a été obtenue par le biais d'un sondage effectué auprès d'experts cliniciens canadiens. Cette analyse :

- se base sur un modèle semi-Markov représenté par la figure ci-dessous;

Représentation adaptée de la structure du modèle pharmacoéconomique



- porte sur un horizon temporel de 15 ans, ce qui représente un horizon à vie pour la quasi-totalité des patients;

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

- le taux de réponse au jour 28, ainsi que la durée de la réponse des groupes sous ruxolitinib et bénéficiant des MTD s'appuie sur les données de l'étude REACH-2. La survie globale est projetée sur l'horizon temporel, au moyen de distributions paramétriques, en fonction de la réponse obtenue au jour 28;
- retient des valeurs d'utilité estimées à partir des données de qualité de vie obtenues au questionnaire EQ-5D à 5 niveaux et tirées de l'étude REACH-2;
- est réalisée selon la perspective sociétale dans laquelle sont considérés les coûts d'acquisition et d'administration des médicaments, ainsi que les coûts associés au suivi médical et aux hospitalisations. À ceux-ci s'ajoutent les coûts indirects en perte de productivité pour le patient atteint de la GVHa.

Sur la base de cette analyse, le ruxolitinib constitue une stratégie [REDACTED] comparativement aux MTD, c'est-à-dire qu'elle est [REDACTED] que son comparateur. Par ailleurs, la probabilité que le RCUI soit inférieur ou égal à 50 000 par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné) est de plus de [REDACTED] %. La quasi-totalité des analyses de sensibilité déterministes effectuées montre également que le ruxolitinib constitue [REDACTED] par rapport aux MTD.

Selon l'INESSS, la qualité méthodologique de cette analyse est plutôt faible et comporte des limites importantes qui ne permettent pas d'estimer un RCUI avec certitude. Cependant, la qualité est jugée suffisante pour générer des scénarios exploratoires, et ce, moyennant un certain nombre de modifications et d'ajustements. Ceux les plus susceptibles d'influencer l'estimation du RCUI sont les suivants :

- Composition des MTD : Selon les experts consultés, 4 options sont principalement utilisées dans le contexte québécois pour les patients atteints d'une GVHa réfractaire aux corticostéroïdes ou dépendante des corticostéroïdes : le basiliximab, le MMF, la PEC, mais aussi le ruxolitinib. Excluant cette dernière option, les scénarios générés par l'INESSS considèrent plutôt ces MTD pour améliorer la validité externe de l'analyse. Cependant, la composition des MTD, qu'elle soit celle proposée par le fabricant, celle retenue par INESSS ou celle de REACH-2, ne comporte pas une incidence importante sur les résultats. À cet égard, l'INESSS soulève toutefois la limite que dans de rares cas difficilement estimables, le ruxolitinib pourrait s'ajouter aux MTD. Cette considération aurait pour effet d'augmenter le différentiel de coût et par ricochet, le RCUI.
- Traitements subséquents : Dans son analyse, le fabricant considère que les patients dont la maladie n'est pas maîtrisée par le ruxolitinib ou les MTD recevront un traitement subséquent. Toutefois, la réponse à ces traitements subséquents, tout comme l'incidence d'une telle réponse sur l'utilité, n'est pas valorisée dans l'analyse mise de l'avant par le fabricant. La structure du modèle est ainsi faite qu'une fois qu'un patient entre dans l'état de santé non-répondant, il y demeure jusqu'à son décès, et ce, malgré l'amorce de traitements subséquents pouvant avoir une incidence sur le pronostic de la maladie. Dans ce contexte, bien qu'il reconnaisse qu'il s'agisse d'une limite, l'INESSS exclut de son analyse le coût de ces traitements subséquents. Notons que selon les experts consultés, peu de leurs patients bénéficient actuellement d'un traitement de 4^e intention, soit à la suite d'un traitement systémique par corticostéroïdes, d'un inhibiteur de la calcineurine et d'autres MTD. En raison du pronostic vital du patient, la fenêtre pour intervenir est souvent trop limitée.
- Survie globale et projections : Le point de départ de l'extrapolation de la survie par le fabricant est fonction de la réponse observée au jour 28 suivant l'amorce du traitement. Pour favoriser la validité externe de l'analyse et une meilleure correspondance avec les résultats de l'étude REACH-2, l'INESSS a plutôt généré ses scénarios en utilisant les données de survie propres à chaque

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).

traitement, sans égard à la réponse au traitement, pour ensuite les extrapoler sur l'horizon temporel. À cet effet, dans l'analyse du fabricant, la projection de la survie des MTD prévoit un taux de survie de l'ordre de ■ % à 4 ans et inférieur à ■ % à 15 ans. La greffe a pourtant une visée curative et selon l'INESSS, le contrôle de la GVHa devrait préserver cette visée jusqu'à une potentielle guérison de la maladie qui a justifié une GCSH allogénique. En l'occurrence, ce taux de survie extrapolé semble faible, notamment lorsque comparé aux résultats de l'étude de Garci-Cadenas (2017) qui suggèrent un taux de survie à 4 ans des patients présentant une infection à la suite d'une GVHa d'environ 15 %. Ainsi, il semblerait raisonnable de considérer une projection proposant un taux supérieur à celui-ci pour l'ensemble de la population traitée pour une GVHa (avec ou sans infection). Pour ces raisons, l'INESSS conserve des extrapolations, à partir de distributions comportant une bonne correspondance statistique, générant une survie globale à long terme qui est plus importante pour les 2 traitements comparés.

- Utilité : Dans l'analyse du fabricant, la valeur d'utilité attribuée à l'état de répondant (■) est statique dans le temps. Un patient dont la GVHa est maîtrisée et dont la condition sous-jacente ne récidive pas, demeure dans cet état de santé pendant plusieurs années. En effet, un patient dans cet état de santé après environ 3 ans pourrait être considéré comme guéri de sa condition médicale. Pour tenir compte de la guérison, un rehaussement progressif de l'utilité est appliqué à cet état, pour atteindre 0,75 après 3 ans, valeur se rapprochant de celle de la population générale.
- Coûts indirects : L'analyse soumise tient compte des coûts indirects de perte de productivité importants. Ces derniers sont calculés à partir du taux d'hospitalisation observé au sein de l'étude REACH-2. Or, selon les experts consultés, à la suite d'une GCSH allogénique, les patients sont en arrêt temporaire d'emploi pendant une période prolongée, et ce, en présence ou non d'une GVHa. Pour ces raisons, l'INESSS anticipe que ces coûts pourraient être faiblement différentiels et ne les a pas considérés. Il admet toutefois que cette non-considération des coûts indirects, notamment pour les proches aidants, pourrait être au désavantage du ruxolitinib et diminuer les coûts différentiels, et par ricochet, le RCUI.

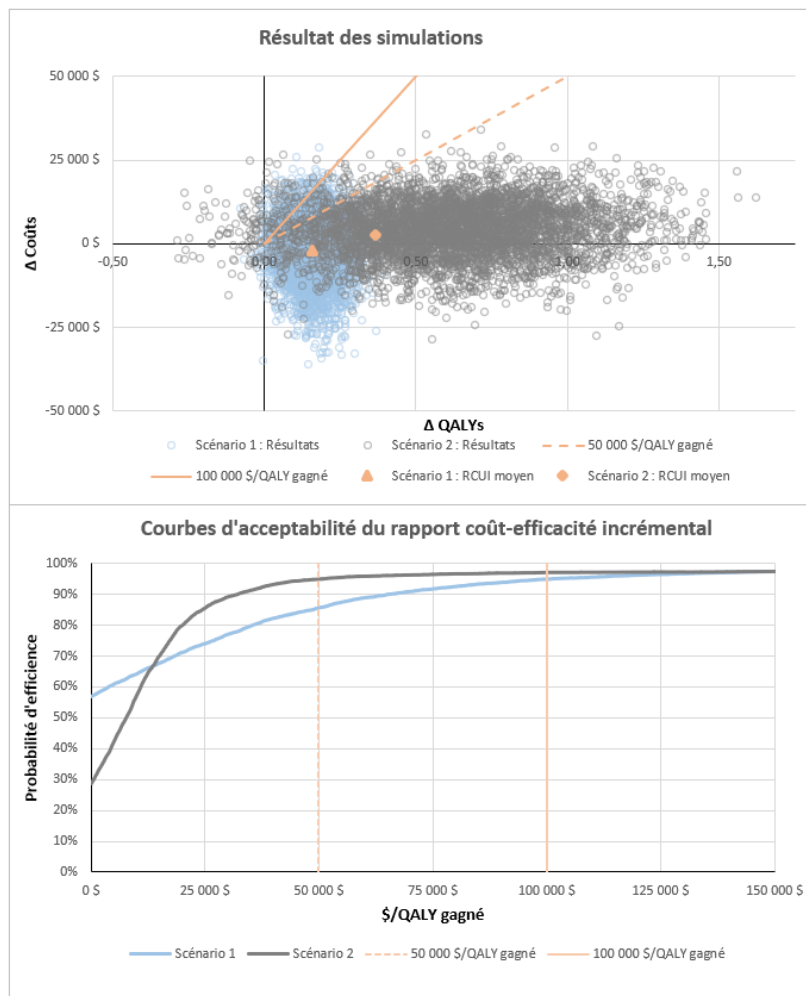
À partir des données de l'étude REACH-2, le fabricant suppose un gain de survie global en faveur du ruxolitinib comparativement aux MTD. Bien que ce gain ne soit pas statistiquement significatif, l'Institut estime qu'un gain de survie demeure plausible. Ainsi, 2 scénarios ont été générés en y appliquant en plus les modifications ci-dessus :

- Scénario 1 : suppose que la survie globale est comparable entre les traitements, ce qui ne génère aucune différence en ce qui a trait aux années de vie gagnées (Δ AVG).
- Scénario 2 : suppose un bénéfice de survie globale en faveur du ruxolitinib (Δ AVG = 0,87).

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

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant le ruxolitinib aux meilleurs traitements disponibles pour le traitement des patients de 12 ans ou plus atteints d'une GVHa réfractaire aux corticostéroïdes ou dépendante des corticostéroïdes

	Δ AVG	Δ QALY	Δ Coût (\$)	RCUI (\$/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIO DE BASE (APPROCHE PROBABILISTE) ^a				
SCÉNARIO DE BASE (APPROCHE DÉTERMINISTE)				
INESSS				
SCÉNARIO 1 (APPROCHE PROBABILISTE) ^a	0,00	0,16	-1 851	Dominant ^b
SCÉNARIO 2 (APPROCHE PROBABILISTE) ^a	0,87	0,61	4 235	6 950



GVHa : Réaction aigüe du greffon contre l'hôte; Δ AVG : Différence d'années de vie gagnées; Δ Coût : Différence de coût; Δ QALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental.

a Elle repose sur 5 000 tirages aléatoires de valeurs issues de lois de probabilité pour tous les paramètres de l'analyse.

b Traitement qui génère plus de QALY et qui est moins coûteux que son comparateur.

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).

Il ressort globalement de ces scénarios exploratoires que le RCUI du ruxolitinib comparativement aux MTD serait d'au plus 6 950 \$/QALY gagnée, en moyenne. Notons que selon les scénarios 1 et 2, le ruxolitinib est respectivement une stratégie dominante dans 58 et 30 % des simulations effectuées.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES

En tant que traitement oral, le ruxolitinib peut être auto-administré à domicile par le patient, ce qui réduit les déplacements ainsi que l'utilisation des ressources du système de santé, par rapport aux traitements qui doivent être administrés en milieu hospitalier ou en clinique spécialisée.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse est soumise par le fabricant visant à évaluer l'incidence budgétaire de l'ajout d'une indication reconnue sur les listes des médicaments au ruxolitinib pour le traitement des patients atteints d'une GVHa, tous grades confondus, réfractaire aux corticostéroïdes ou dépendante des corticostéroïdes. Elle repose principalement sur des données épidémiologiques tirées des résultats d'un sondage auprès d'experts canadiens. Le tableau qui suit présente les principales hypothèses retenues.

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	Valeurs (valeurs autres)	
	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT (SUR 3 ANS)		
GVHa réfractaire aux corticostéroïdes ou dépendante des corticostéroïdes	■, ■ et ■	s. o.
GVHa réfractaire aux corticostéroïdes ou dépendante des corticostéroïdes (grades II à IV)	s. o.	43, 43 et 43 (29, 29 et 29 et 60, 60 et 60)
Taux de couverture du régime public d'assurance-médicaments	■ %	45,0 % (35,0 et 55,0 %)
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Répartition actuelle du marché ^a		
Ruxolitinib	■ %	0,0 % ^a
Étanercept	■ %	0,0 %
Mycophénolate mofétil	■ %	21,5 %
Méthotrexate à faible dose	■ %	0,0 %
Infliximab	■ %	0,0 %
Photophérèse extracorporelle	■ %	57,0 %
Globuline antithymocyte	■ %	0,0 %
Sirolimus	■ %	0,0 %
Basiliximab	■ %	21,5 %
Parts de marché du ruxolitinib (sur 3 ans)	■, ■ et ■ %	80, 80 et 80 %
Provenance des parts de marché	Proportionnelle	Proportionnelle
COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT		
Intégration des patients dans l'analyse	Instantanément	Progressivement
Coût moyen par patient traité (sur 3 ans) ^b		
Ruxolitinib	■ \$	25 318 \$
Étanercept	■ \$	s. o.
Mycophénolate mofétil	■ \$	377 \$
Méthotrexate à faible dose	■ \$	s. o.
Infliximab	■ \$	s. o.
Photophérèse extracorporelle	■ \$	38 481 \$
Globuline antithymocyte	■ \$	s. o.
Sirolimus	■ \$	s. o.
Basiliximab	■ \$	8 418 \$
	s. o.	

GVHa : Réaction aigüe du greffon contre l'hôte; s. o. : Sans objet.

a Malgré le fait que le ruxolitinib ne soit pas inscrit sur la *Liste des médicaments* pour cette indication, ce dernier est actuellement remboursé pour un nombre important de patients par les établissements de santé, ainsi que par la RAMQ par le biais de la mesure du patient d'exception.

b Ces coûts sont calculés à partir des résultats extrapolés de survie sans progression tirés de l'analyse pharmacoéconomique de l'INESSS. La survie sans progression constitue une approximation de la durée de traitement.

Selon l'analyse d'impact budgétaire soumise par le fabricant, l'ajout de cette nouvelle indication reconnue pour le paiement au ruxolitinib engendrerait un impact budgétaire d'environ ■ \$ sur 3 ans pour la RAMQ, et ce, pour le traitement de ■ patients.

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

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la structure du modèle du fabricant permet d'estimer adéquatement l'impact budgétaire attendu pour la population ciblée par l'indication. En revanche, les hypothèses qu'il a formulées à l'égard du nombre de patients admissibles au traitement proviennent de données non publiées et l'utilisation relative des comparateurs n'est pas représentative du contexte québécois, selon les experts consultés par l'INESSS. Il ne peut donc adhérer à l'ensemble des hypothèses formulées et a apporté certaines modifications. Celles ayant le plus d'effet sur les résultats sont présentées ci-dessous :

- Nombre de patients admissibles : L'estimation de ce nombre est particulièrement tributaire de la quantité de GCSH allogéniques qui seront réalisées au Québec. Celle mise de l'avant par le fabricant s'appuie sur un sondage non publié effectué auprès d'experts canadiens et concerne les patients atteints de la GVHa, tous grades confondus. Pour l'estimer, l'INESSS utilise plutôt les données issues des rapports annuels d'Héma-Québec (2020-2021) et de Transplantation et Thérapie Cellulaire Canada (2020). De plus, l'analyse se limite qu'aux patients atteints de GVHa de grade II à IV, population pour laquelle une valeur thérapeutique a été reconnue. Enfin, à ces estimations sont appliqué un taux de couverture du régime public d'assurance-médicaments. Cette modification a pour effet de près de doubler le nombre de patients admissibles.
- Répartition actuelle du marché : Le fabricant s'est basé sur un sondage effectué auprès d'experts canadiens, indiquant que 8 différentes options thérapeutiques seraient actuellement utilisées pour traiter la GVHc réfractaire aux corticostéroïdes ou dépendante des corticostéroïdes au Québec. Or, les experts consultés par l'INESSS jugent que surtout 4 traitements sont utilisés : la PEC, le mycophénolate mofétil, le basiliximab, mais aussi le ruxolitinib. Dans le cas de ce dernier, son remboursement est considéré au sein d'un scénario alternatif de l'INESSS, et ce, en lui supposant des parts de marché de 65 % et en ajustant proportionnellement celles de ses comparateurs.
- Coût moyen par personne traitée : Le fabricant estime une durée fixe de traitement par le ruxolitinib d'environ ■ jours pour chaque patient. L'INESSS s'est plutôt servi des résultats générés à partir de son analyse pharmacoéconomique pour déterminer une durée moyenne de traitement pour chaque patient introduit dans l'analyse. Cette modification accroît les coûts de traitement et ainsi, l'impact budgétaire.
- Parts de marché du ruxolitinib : Celles mises de l'avant par le fabricant sont jugées faibles. Selon les cliniciens consultés, en l'absence présumée de traitement pharmacologique actuellement inscrit spécifiquement pour cette indication, le ruxolitinib sera adopté très rapidement et prendra dès la 1^{re} année, 80 % des parts de marché. Rappelons que le ruxolitinib constitue déjà une option de l'arsenal thérapeutique des cliniciens pour le traitement de la GVHa, et ce, pour une majorité de leurs patients. Cette modification a pour effet d'augmenter l'impact budgétaire.

Il est à noter que cette analyse d'impact budgétaire comporte une limite. En effet, il est ici considéré que la RAMQ assumera l'entièreté des coûts associés au ruxolitinib. Or, dans la grande majorité des cas, les patients atteints d'une GVHa réfractaire aux corticostéroïdes ou dépendante des corticostéroïdes seront vraisemblablement hospitalisés au moment de l'amorce du traitement. Ainsi, l'analyse mise de l'avant surestime probablement l'impact budgétaire sur le budget de la RAMQ et ne reflète pas l'incidence sur le budget de certains établissements de santé selon un taux de couverture de 100 %.

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'ajout d'une indication reconnue pour le paiement à Jakavi^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement des patients de 12 ans ou plus atteints de la GVHa de grade II à IV réfractaire aux corticostéroïdes ou dépendante des corticostéroïdes (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ ^a	286 184 \$	376 019 \$	379 623 \$	1 041 826 \$
Nombre de personnes	15	22	22	45 ^b
IMPACT NET				
RAMQ ^{c,d}	289 442 \$	380 959 \$	384 653 \$	1 055 054 \$
Établissement	-312 298 \$	-371 535 \$	-371 588 \$	-1 055 421 \$
Total	-22 857 \$	9 424 \$	13 065 \$	-367 \$
Analyses de sensibilité déterministes	Scénario inférieur ^e			-28 142 \$
	Scénario supérieur ^f			17 350 \$
Total ^g	2 956 \$	-572 \$	216 \$	2 600 \$

GVHa : Réaction aigüe du greffon contre l'hôte.

- a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- b Ce nombre indique le nombre total de patients distincts qui auront amorcé le traitement sur 3 ans.
- c Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- d À des fins de simplification, il est présumé que les coûts du ruxolitinib sont entièrement assumés par la RAMQ. Dans les faits, certaines catégories de bénéficiaires en prennent une partie en charge par le biais de leur franchise et coassurance. De plus, les établissements de santé en payent aussi une partie si l'usage du médicament est requis lors d'une hospitalisation (par exemple, à l'amorce du traitement).
- e Les estimations sont réalisées en considérant une incidence de la GVHa plus faible (35,0 %), une proportion des cas réfractaires aux corticostéroïdes ou dépendante des corticostéroïdes plus bas (35,0 %) et un taux de couverture par la RAMQ moins important (35,0 %).
- f Les estimations sont réalisées en considérant une incidence de la GVHa plus importante (50,0 %), une proportion des cas réfractaires aux corticostéroïdes ou dépendante des corticostéroïdes plus élevée (50,0 %) et un taux de couverture par la RAMQ plus grand (55,0 %).
- g Ce scénario de remplacement tient compte du remboursement vraisemblable du ruxolitinib, pour 36 nouveaux patients sur 3 ans, par le biais de la mesure du patient d'exception.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des économies de 367 \$ seraient attendues sur les budgets du système de santé au cours des 3 premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue au ruxolitinib. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 45 patients seraient traités pendant cette période. Notons qu'étant donné que le ruxolitinib est actuellement remboursé par la mesure du patient d'exception de la RAMQ, en considérant ces coûts déjà imputés, des coûts seraient plutôt attendus. Une utilisation moindre de la PEC explique ces résultats.

PRINCIPAUX CONSTATS ET INCERTITUDES – ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, à la lumière des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi :

Valeur thérapeutique

- Il existe un besoin de nouvelles options de traitement bien tolérées pouvant mener à la rémission de la maladie et prolonger la vie des patients. Par ailleurs, une option de traitement efficace permettant de réduire les doses des corticostéroïdes est également recherchée afin de limiter les risques d'infections et d'effets indésirables.

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

- Le ruxolitinib est supérieur aux MTD pour atteindre une réponse objective. La réponse au ruxolitinib semble durable.
- Les cytopénies figurent parmi les effets indésirables le plus communs du ruxolitinib, lesquelles sont attendues et peuvent être prises en charge. L'incidence d'infections demeure une préoccupation, d'où l'importance d'amorcer une prophylaxie avec des anti-infectieux et de faire un sevrage des thérapies immunosuppressives dès que possible.
- Le ruxolitinib comblerait un besoin de santé.

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

- Le coût d'acquisition du ruxolitinib est de 4 603 \$ par période de 28 jours. Ce coût est supérieur à celui de l'un de ses comparateurs inscrit, le MMF (83 \$). Il est toutefois inférieur à celui de 2 autres options employées et remboursées, soit le basiliximab (8 418 \$) et la photophérèse extracorporelle (12 000 \$ pour la première période, puis 6 000 \$ pour les périodes subséquentes).
- L'évaluation de l'efficacité du ruxolitinib par rapport aux MTD repose sur l'analyse pharmacoéconomique soumise par le fabricant et de nombreuses modifications. L'INESSS a généré 2 scénarios à partir de celle-ci – le 1^{er} suppose une survie globale équivalente entre les traitements comparés, alors que le 2^e suppose une survie globale supérieure pour le ruxolitinib. Il en ressort que selon le 1^{er} scénario, le ruxolitinib serait une stratégie dominante, alors que selon le 2^e, un RCUI d'environ 7 000 \$/QALY gagné serait généré. Notons que selon les scénarios 1 et 2, le ruxolitinib est respectivement une stratégie dominante dans 58 et 30 % des simulations effectuées.

Conséquences de l'inscription du médicament sur les listes sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé et de services sociaux

- Le ruxolitinib est un traitement oral auto-administré à domicile par le patient, ce qui réduit les déplacements ainsi que l'utilisation des ressources du système de santé, par rapport aux traitements qui doivent être administrés en milieu hospitalier ou en clinique spécialisée.
- Des économies d'environ 400 \$ seraient à prévoir sur les budgets du système de santé au cours des 3 premières années suivant l'ajout de cette indication reconnue au ruxolitinib. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 45 patients pourraient le recevoir. Considérant que le ruxolitinib est actuellement remboursé par la mesure du patient d'exception de la RAMQ, des coûts d'environ 2 600 \$ seraient plutôt attendus.
- Compte tenu que le ruxolitinib est actuellement utilisé dans les centres de transplantation de cellules souches du Québec, son inscription n'entraînerait pas de pression supplémentaire sur le système.

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'ajouter une indication reconnue à Jakavi^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de la réaction aigüe du greffon contre l'hôte de grades II à IV, réfractaire aux corticostéroïdes ou dépendante des corticostéroïdes.

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

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).

Motifs de la position unanime

- Les membres reconnaissent que le ruxolitinib est supérieur aux meilleurs traitements disponibles pour atteindre une réponse objective. La réponse semble durable.
- Les membres considèrent le profil d'innocuité du ruxolitinib acceptable.
- Ils sont d'avis que le ruxolitinib constitue une option de traitement efficace et bien tolérée dont le mode d'administration oral est convivial; ce dernier comblerait donc un besoin de santé.
- Bien que les résultats de l'analyse pharmacoéconomique comparant le ruxolitinib aux options remboursées au Québec comportent certaines limitations, parfois au désavantage du ruxolitinib, les membres remarquent qu'il constitue vraisemblablement une option efficiente.
- Les membres remarquent que l'impact budgétaire net de l'ajout d'une indication de paiement pour le ruxolitinib oscille entre des économies et des faibles coûts et concerne un petit nombre de patients.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement du ruxolitinib pour le traitement de la réaction aigüe du greffon contre l'hôte réfractaire aux corticostéroïdes ou dépendante des corticostéroïdes constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation était encadrée par une indication de paiement.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

Bien que la photophérèse extracorporelle (PEC) soit une intervention efficace selon les experts consultés, son accès restreint à quelques centres désignés limite son utilisation. L'augmentation de son accessibilité pourrait entraîner un accroissement de son usage, et ce, pour un coût potentiellement moindre que celui du ruxolitinib. Un mandat du ministère de la Santé et des Services Sociaux (MSSS) pourrait être confié à l'INESSS afin qu'il évalue si le remboursement à plus grande échelle de la PEC constitue une décision responsable, juste et équitable pour le traitement de la réaction du greffon contre l'hôte aigüe réfractaire aux corticostéroïdes ou dépendante des corticostéroïdes ainsi que pour ses autres indications.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Harris AC, Young R, Devine S, et coll.** International, multicenter standardization of acute graft-versus-host disease clinical data collection: A report from the Mount Sinai Acute GVHD International Consortium. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22:4-10.
- **Héma-Québec.** Rapport annuel 2020-2021. Disponible en ligne : <https://www.hema-quebec.qc.ca/userfiles/file/RA-2020-2021/HQ-RA2020-2021-FR.pdf>.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Jakavi^{MC}- Réaction chronique du greffon contre l'hôte. Québec. Qc :INESSS;2022. Disponible à : https://www.INESSS.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juin_2022/Jakavi_GVH_chronique_2022_05.pdf
- **Jagasia M, Perales MA, Schroeder MA, et coll.** Ruxolitinib for the treatment of steroid-refractory acute GVHD (REACH1): A multicenter, open-label phase 2 trial. *Blood.* 2020;135(20):1739-49.
- **MacMillan ML, Weisdorf DJ, Wagner JE, et coll.** Response of 443 patients to steroids as primary therapy for acute graft-versus-host disease: Comparison of grading systems. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2002;8(7):387-94.

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).

- **Martin PJ, Bachier CR, Klingemann HG, et coll.** Endpoints for clinical trials testing treatment of acute graft-versus-host disease: A joint statement. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009;15(7):777-84.
- **Martin PJ, Rizzo JD, Wingard JR, et coll.** First- and second-line systemic treatment of acute graft-versus-host disease: recommendations of the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012;18(8):1150-63.
- **Mohty M, Bulabois CE, García-Gutiérrez V, et coll.** Ruxolitinib (rux) vs best available therapy (BAT) in patients with steroid-refractory acute graft-vs-host disease (SR-aGvHD): 6-month follow-up from the randomized, phase 3 REACH2 study. 47th Annual Meeting of the EBMT. 2021. Disponible en ligne : <https://gvhdhub.com/medical-information/updated-results-from-reach2-ruxolitinib-for-steroid-refractory-acute-gvhd>
- **Moiseev IS, Morozova EV, Bykova TA, et coll.** Long-term outcomes of ruxolitinib therapy in steroid-refractory graft-versus-host disease in children and adults. *Bone Marrow Transplant.* 2020;55(7):1379-87.
- **Schoemans HM, Lee SJ, Ferrara JL, et coll.** EBMT-NIH-CIBMTR Task Force position statement on standardized terminology & guidance for graft-versus-host disease assessment. *Bone Marrow Transplant.* 2018;53(11):1401-15.
- **Société de leucémie et lymphome.** Réaction du greffon contre l'hôte (GVH). 2021. Disponible en ligne : <https://www.lls.org/treatment/types-treatment/stem-cell-transplantation/graft-versus-host-disease>
- **Transplantation et thérapie cellulaire Canada.** 2020 Annual Report. Disponible en ligne: https://cdn.ymaws.com/www.cttcanada.org/resource/resmgr/website_docs/2020-registryannualreport_v0.pdf.
- **Uygun V, Karasu G, Daloğlu H, et coll.** Ruxolitinib salvage therapy is effective for steroid-refractory graft-versus-host disease in children: A single-center experience. *Pediatr Blood Cancer.* 2020;67(4):e28190.
- **Weisdorf D, Haake R, Blazar B, et coll.** Treatment of moderate/severe acute graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation: An analysis of clinical risk features and outcome. *Blood.* 1990;75(4):1024-30.
- **Zeiser R, Blazar BR.** Acute graft versus host disease biology, prevention and therapy. *N Engl J Med* 2017;377:2167-79.
- **Zeiser R, von Bubnoff N, Butler J, et coll.** Ruxolitinib for glucocorticoid-refractory acute graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 2020;382:1800-10.

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).