

VELCADE^{MC}

Oncologie

Avis transmis au ministre en août 2020

Marques de commerce : Velcade et versions génériques

Dénomination commune : Bortézomib

Fabricants : Janss. Inc et autres

Forme : Poudre injectable

Teneur : 3,5 mg

Transfert à la section régulière

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 de retirer les indications reconnues du bortézomib de la *Liste des médicaments – Établissements*.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le bortézomib est un inhibiteur réversible et sélectif du protéasome. Le protéasome est une structure cellulaire intracytoplasmique impliquée dans la dégradation des protéines intracellulaires. L'inhibition de l'activité protéolytique du protéasome mène ultimement à une perturbation des processus normaux et à l'induction d'une mort cellulaire. Ce médicament est généralement administré en clinique externe d'oncologie et souvent en association avec d'autres médicaments.

Le bortézomib est commercialisé au Canada depuis 2005. Des versions génériques (Act Bortezomib^{MC} [ActavisPhm], Bortézomib pour injection^{MC} [Dr Reddy's], Bortézomib pour injection^{MC} [Teva Can]) sont disponibles depuis 2014. Ce médicament est homologué par Santé Canada pour le traitement du myélome multiple et du lymphome à cellules du manteau. Il est inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du myélome multiple, sous certaines conditions. En pratique clinique, le bortézomib est toutefois utilisé pour le traitement du myélome multiple, de l'amyloïdose, du lymphome à cellules du manteau et de la macroglobulinémie de Waldenström. Il est toutefois possible qu'il soit utilisé dans certains centres pour traiter d'autres conditions rares.

<p>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).</p>

BREF HISTORIQUE

- Octobre 2005 [Avis de refus – Justesse du prix](#) (myélome multiple en rechute ou réfractaire)
- Décembre 2006 [Ajout de nouveaux médicaments sur la Liste des médicaments - Établissements](#) (myélome multiple en rechute ou réfractaire)
- Juin 2009 [Ajout d'une indication reconnue par le Conseil - Médicament d'exception](#) (traitement de première intention du myélome multiple)

Les indications reconnues en vigueur sont les suivantes :

- ◆ pour le traitement d'un myélome multiple, récidivant ou réfractaire aux thérapies conventionnelles, chez les personnes dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.
- ◆ en association avec le melphalan et la prednisone, pour le traitement de première intention du myélome multiple, chez des personnes qui ne sont pas candidates à la greffe de cellules souches.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte d'évaluation

Il s'agit d'une réévaluation, réalisée à l'initiative de l'INESSS, des indications reconnues du bortézomib dans la *Liste des médicaments – Établissements* à la suite du constat que celles-ci ne correspondent plus aux données probantes actuelles, ni à l'utilisation généralement acceptée de ce médicament en pratique clinique. Il est improbable qu'un fabricant dépose une demande d'ajout d'une indication à Santé Canada et à l'INESSS, en raison de la commercialisation de plusieurs versions génériques. L'incohérence des indications actuellement reconnues pour le bortézomib en regard de l'évolution des pratiques cliniques rendent difficile l'application en établissement de la [Circulaire 2016-07-20 du MSSS](#). Celle-ci a pour but de clarifier les responsabilités des établissements par rapport au traitement des demandes d'un clinicien de fournir un médicament pour des motifs de nécessité médicale particulière (MSSS 2016). De plus, le bortézomib est inclus dans les associations de médicaments évalués, ainsi que dans les traitements comparateurs de certains dossiers, malgré des divergences avec les indications figurant à la *Liste des médicaments – Établissements*. Par ailleurs, il est à noter que depuis son évaluation par l'INESSS en 2006, son coût d'acquisition a grandement diminué en raison de l'arrivée de plusieurs versions génériques.

L'objectif des présents travaux est de documenter l'utilisation de ce médicament en pratique clinique, de recenser les preuves qui l'appuient et d'anticiper les changements de pratique advenant le retrait des indications reconnues. Au cours de cette réévaluation, des pharmaciens d'établissements et des médecins spécialistes œuvrant en oncologie ainsi que des représentants de la RAMQ ont été consultés.

Pour l'évaluation de ce médicament, l'INESSS a opté pour une approche pragmatique, fondée sur la gestion des risques. L'INESSS prend notamment acte de la qualité des travaux faits dans les comités de pharmacologie des différents établissements de santé. Mentionnons qu'il est loisible, dans les établissements, de mettre en place des mesures locales visant à assurer l'accès juste et équitable aux médicaments anticancéreux.

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).

Besoin de santé

Le besoin de santé est en grande partie comblé puisque le bortézomib est déjà utilisé pour les usages décrits ci-après. Cependant, il est possible que cet usage diffère d'un centre hospitalier à un autre en raison des choix différents faits par les comités de convenance, ce qui peut entraîner des iniquités pour la population traitée.

ÉVALUATION DU BORTÉZOMIB SELON LES CINQ ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI SUR L'INESSS

Myélome multiple

Indications et usages cliniques	Éléments à considérer pour l'évaluation du retrait des critères	Constat général
<p>Indications reconnues par Santé Canada :</p> <ul style="list-style-type: none">En association, pour le traitement de première intention des patients admissibles ou inadmissibles à la greffe de cellules souchesPour le traitement de la maladie réfractaire ou récidivante <p>Critères actuels en médicament d'exception :</p> <ul style="list-style-type: none">Pour le traitement de la maladie réfractaire ou récidivanteEn association avec le melphalan et la prednisone (VMP), pour le traitement de première intention des patients inadmissibles à la greffe <p>Principaux usages cliniques :</p> <ul style="list-style-type: none">En association, pour le traitement de première intention des patients admissibles ou non à la greffeEn monothérapie pour le traitement d'entretien, comme alternative à la lénalidomide chez certains patients à risque élevéEn association, pour le traitement de la maladie réfractaire ou récidivante	<p>Avec l'arrivée de versions génériques du bortézomib, le coût d'acquisition de ce médicament a diminué depuis son évaluation par l'INESSS en 2006. Pour une fiole de 3,5 mg, il est maintenant de ■ \$ (contrat d'approvisionnement 2018-2021, Sigma Santé), soit moins de ■ % du prix initial de Velcade^{MC} (1 766 \$).</p> <p>Patients admissibles à la greffe de cellules souches (induction) : Aucun traitement n'est présentement inscrit sur les listes des médicaments pour cette indication; l'association CyBorD et parfois l'association Rd sont toutefois utilisées comme traitement d'induction. Cette dernière est remboursée par la mesure du patient d'exception de la RAMQ.</p> <p>Le coût d'un traitement de 4 cycles de CyBorD est de 1 103 \$. Compte tenu du fait qu'il constitue déjà un standard de soin pour ces patients, l'efficacité de CyBorD est difficilement évaluable; toutefois, il est peu probable que cette association ne soit pas efficace à ce coût et au vu des bienfaits cliniques observés en pratique.</p> <p>Patients admissibles à la greffe de cellules souches (entretien) : Aucun traitement n'est présentement inscrit sur les listes des médicaments pour cette indication; le bortézomib en monothérapie, et parfois la lénalidomide, est utilisé comme traitement d'entretien. La lénalidomide peut être remboursé par la mesure du patient d'exception de la RAMQ. Le coût d'un traitement de deux ans avec le bortézomib est de 2 859 \$. Compte tenu du fait qu'il constitue déjà un standard de soin pour certains patients, son efficacité est difficilement évaluable; toutefois il est peu probable que cet usage ne soit pas efficace à ce coût et au vu des bienfaits cliniques observés en pratique.</p> <p>Patients inadmissibles à la greffe de cellules souches (première intention) : Bien que l'association VMP, incluant le bortézomib, soit inscrite sur la <i>Liste des médicaments – Établissements</i>, son utilisation actuelle demeure marginale. Le bortézomib est plutôt notamment utilisé au sein de l'association CyBorD. Le coût d'un traitement avec cette association (1 103 à 1 654 \$) est inférieur à celui de l'association</p>	<p>La restriction de son usage n'est plus justifiée.</p>

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).

	<p>VMP (1 980 à 2 860 \$). Sur la base d'une efficacité et d'un profil d'innocuité qui pourrait légèrement différer entre ces deux régimes, rien ne porte à croire que l'usage du bortézomib au sein de l'association CyBorD serait moins efficient. Notons que l'association VMP avait été jugée efficiente par l'INESSS (INESSS 2009).</p> <p>Aucun risque de mauvais usage n'est attendu.</p> <p>Pour l'ensemble de ces indications, bien que le retrait des indications reconnues au bortézomib dans la <i>Liste des médicaments – Établissements</i> pourrait renforcer son accès, aucun risque de mauvais usage n'est attendu et, compte tenu du fait qu'il constitue un standard de soin et est déjà remboursé par les établissements de santé, il n'est pas attendu que cet accès renouvelé ait une incidence budgétaire.</p>	
--	---	--

CyBorD : Association cyclophosphamide/bortézomib/dexaméthasone; Rd : Association lénalidomide/dexaméthasone; VMP : Association bortézomib/melphalan/prednisone.

Principaux constats

- Les indications reconnues du bortézomib par Santé Canada permettent le traitement d'association pour la première intention chez les patients admissibles ou non à la greffe, peu importe l'association de médicaments privilégiée. Elles permettent également le traitement de la maladie réfractaire ou récidivante. L'usage reconnu est donc large. Cependant, le traitement d'entretien n'est pas indiqué.
- Aucune option de traitement n'est inscrite sur les listes des médicaments pour le traitement d'induction prégreffe de cellules souches, qui est pourtant reconnue comme la voie thérapeutique à privilégier dans la littérature et dans les consensus d'experts pour les patients admissibles (NCCN mai 2020, Mikhael 2019, Moreau 2017). La majorité des patients reçoit actuellement l'association CyBorD (cyclophosphamide/bortézomib/dexaméthasone), en dépit de la faiblesse de la preuve en comparaison avec d'autres traitements étudiés à la même intention, mais non inscrits sur les listes des médicaments. Cette conduite repose sur l'efficacité et l'innocuité favorables observées en clinique et son accessibilité dans les centres hospitaliers.
- Pour les patients inadmissibles à la greffe, l'association VMP (bortézomib/melphalan/prednisone), inscrite sur la *Liste des médicaments – Établissements*, n'est plus que très rarement utilisée en raison de l'évolution des pratiques. Le CyBorD, bien que non inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements*, représente un standard de soins pour certains patients. De plus, il a été reconnu comme comparateur pertinent dans trois évaluations récentes de l'INESSS pour le traitement de première intention de patients inadmissibles à la greffe ([INESSS 2017a](#), [INESSS 2019](#), [INESSS 2020](#)).
- En raison notamment de son faible coût actuel et au vu de ses bienfaits cliniques observés en pratique, aucun signal n'indique que ce traitement, pour ces indications, ne serait pas efficient.
- Aucun risque de mauvais usage n'est attendu. De plus, puisqu'il constitue un standard de soin et est déjà remboursé par les établissements de santé, il n'est pas attendu que le retrait des indications reconnues au bortézomib dans la *Liste des médicaments – Établissements* ait une incidence budgétaire.

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).

Amyloïdose primaire systémique

Indications et usages cliniques	Éléments à considérer pour l'évaluation du retrait des critères	Constat général
<p>Indication reconnue par Santé Canada :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Jamais évaluée <p>Critère actuel en médicament d'exception :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Aucun (jamais évalué) <p>Principal usage clinique :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ En association, pour le traitement de première intention 	<p>Avec l'arrivée de versions génériques du bortézomib, le coût d'acquisition de ce médicament a diminué depuis son évaluation par l'INESSS en 2006. Pour une fiole de 3,5 mg, il est maintenant de ■ \$ (contrat d'approvisionnement 2018-2021, Sigma Santé), soit moins de ■ % du prix initial de Velcade^{MC} (1 766 \$).</p> <p>Patients admissibles (induction) ou inadmissibles (première intention) à la greffe de cellules souches :</p> <p>Aucun traitement n'est présentement inscrit sur les listes des médicaments pour cette indication; l'association CyBorD et parfois l'association Vd sont toutefois utilisées comme traitement d'induction. Ce dernier peut être remboursé dans le cadre de la mesure du patient d'exception de la RAMQ.</p> <p>Le coût d'un traitement de 4 à 6 cycles de CyBorD varie de 1 103 à 1 654 \$. Compte tenu du fait qu'il constitue déjà un standard de soin pour certains patients, son efficacité est difficilement évaluable; toutefois, il est peu probable que cette association ne soit pas efficace à ce coût et au vu des bienfaits cliniques observés en pratique.</p> <p>Aucun risque de mauvais usage n'est attendu.</p> <p>Bien que le retrait des indications reconnues au bortézomib dans la <i>Liste des médicaments – Établissements</i> pourrait renforcer son accès, aucun risque de mauvais usage n'est attendu et, compte tenu du fait qu'il constitue un standard de soin et est déjà remboursé par les établissements de santé, il n'est pas attendu que cet accès renouvelé ait une incidence budgétaire.</p>	<p>La restriction de son usage n'est plus justifiée.</p>

CyBorD : Association cyclophosphamide/bortézomib/dexaméthasone; VD : Association bortézomib/dexaméthasone.

Principaux constats

- Cette indication n'a pas été évaluée par Santé Canada ni par l'INESSS.
- Aucune option de traitement utilisée en clinique n'est inscrite sur les listes des médicaments.
- Il n'y a pas d'étude comparative pour baliser la conduite clinique à privilégier pour cette maladie rare. Les choix de traitement sont basés généralement sur l'extrapolation de résultats d'études en myélome multiple. Les niveaux de preuve des traitements évalués sont tous similaires et les recommandations en vigueur prônent un traitement à base d'inhibiteur du protéasome comme traitement initial de la maladie (Wechalekar 2015, NCCN 2019).
- Bien que l'efficacité du bortézomib dans cette indication ne soit pas mesurable actuellement, en raison notamment de son faible coût actuel et au vu des bienfaits cliniques observés en pratique, aucun signal n'indique que ce traitement ne serait pas efficace pour cette indication.
- Aucun risque de mauvais usage n'est attendu. De plus, puisqu'il constitue un standard de soin et est déjà remboursé par les établissements de santé, il n'est pas attendu que le retrait des indications reconnues au bortézomib dans la *Liste des médicaments – Établissements* ait une incidence budgétaire.

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).

Lymphome à cellules du manteau

Indications et usages cliniques	Éléments à considérer pour l'évaluation du retrait des critères	Constat général
<p>Indication reconnue par Santé Canada :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ En association, pour le traitement de première intention des patients inadmissibles à la greffe ▪ Pour le traitement de la maladie réfractaire ou récidivante <p>Critère actuel en médicament d'exception :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Aucun (jamais évalué) <p>Principaux usages cliniques :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ En association, pour le traitement de première intention des patients inadmissibles à la greffe ▪ Pour le traitement de la maladie réfractaire ou récidivante, en traitement de troisième intention (après ibrutinib) ou de deuxième intention (en présence de contre-indications à l'ibrutinib) 	<p>Avec l'arrivée de versions génériques du bortézomib, le coût d'acquisition de ce médicament a diminué depuis son évaluation par l'INESSS en 2006. Pour une fiole de 3,5 mg, il est maintenant de ■ \$ (contrat d'approvisionnement 2018-2021, Sigma Santé), soit moins de ■ % du prix initial de Velcade^{MC} (1 766 \$).</p> <p>Patients inadmissibles à la greffe de cellules souches (première intention) :</p> <p>Aucun traitement n'est présentement inscrit sur les listes des médicaments pour cette indication; les associations R-CHOP et VR-CAP sont des standards de soin, cette dernière étant de plus en plus privilégiée. Le coût d'un traitement pour 6 à 8 cycles avec ces protocoles est semblable : de 19 067 à 25 423 \$ dans le cas de R-CHOP et de 20 338 à 27 117 \$ dans le cas de VR-CAP.</p> <p>Le coût de l'association VR-CAP est plus élevé que celui de l'association R-CHOP, toutefois, l'ampleur du différentiel de gain de survie sans progression et de survie globale entre ces associations, observée dans l'étude LYM-3002 (Robak 2018), suggère que VR-CAP pourrait être une option de traitement efficiente.</p> <p>Patients inadmissibles à la greffe de cellules souches (deuxième intention ou plus) :</p> <p>Seul l'ibrutinib est inscrit sur les listes pour cette indication. Le bortézomib, en monothérapie, est parfois utilisé lorsque l'ibrutinib n'est pas une option. Son coût par cycle de 21 jours est de 220 \$ et il s'administre jusqu'à la progression de la maladie. Compte tenu du fait qu'il constitue déjà un standard de soin pour certains patients, son efficacité est difficilement évaluable; toutefois, il est peu probable que cette association ne soit pas efficiente à ce coût et au vu des bienfaits cliniques observés en pratique.</p> <p>Aucun risque de mauvais usage n'est attendu.</p> <p>Bien que le retrait des indications reconnues au bortézomib dans la <i>Liste des médicaments – Établissements</i> pourrait renforcer l'accès à l'association VR-CAP, aucun risque de mauvais usage n'est attendu et, compte tenu du fait qu'il constitue un standard de soin et est déjà remboursé par les établissements de santé, il n'est pas attendu que cet accès renouvelé ait une incidence budgétaire importante.</p>	<p>La restriction de son usage n'est plus justifiée.</p>

R-CHOP : Association rituximab/cyclophosphamide/doxorubicine/vincristine/prednisone; VR-CAP : Association bortézomib/rituximab/cyclophosphamide/doxorubicine/prednisone.

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

Principaux constats

- Les indications reconnues du bortézomib par Santé Canada permettent le traitement d'association pour la première intention chez les patients inadmissibles à la greffe. Elles permettent également le traitement de la maladie réfractaire ou récidivante (monothérapie ou en association). L'usage en clinique respecte donc ces indications.
- Les consensus d'experts placent les traitements incluant du bortézomib au même niveau de recommandation que les autres options de traitement pour ce lymphome rare (NCCN janvier 2020, Dreyling 2017).
- Le bortézomib a été jugé comme un comparateur pertinent au cours d'une précédente évaluation par l'INESSS ([INESSS 2017b](#)), et ce, bien que les indications reconnues du bortézomib n'incluent pas le traitement de cette pathologie.
- Le bortézomib nécessite plus de visites en clinique externe pour son administration et présente une toxicité non négligeable (neuropathies, toxicité hématologique) en comparaison des alternatives de traitement, ce qui fait que son utilisation en pratique pour la maladie réfractaire ou récidivante demeure limitée.
- Advenant le transfert du bortézomib à la liste régulière, il pourrait y avoir une légère augmentation de son utilisation, principalement en première intention pour les patients inadmissibles à la greffe, mais pouvant tolérer un traitement relativement intensif. Dans cette situation, le VR-CAP (bortézomib/rituximab/cyclophosphamide/doxorubicine/prednisone) pourrait remplacer le R-CHOP (rituximab/cyclophosphamide/doxorubicine/vincristine/ prednisone). Cette utilisation serait appuyée par les résultats encourageants de l'étude LYM-3002, dans laquelle une amélioration de la survie globale a été démontrée (Robak 2018). Le VR-CAP est toutefois plus toxique que le R-CHOP; les patients qui recevraient ce protocole de chimiothérapie seraient donc sélectionnés et leur nombre considéré comme faible, bien que difficilement quantifiable.
- Malgré le coût légèrement plus élevé de VR-CAP par rapport à celui de R-CHOP, rien ne porte à croire que cette association ne serait pas efficiente au vu des bienfaits cliniques observés (Robak 2018). De plus, en raison de son faible coût actuel et au vu des bienfaits cliniques observés en pratique, aucun signal n'indique que l'usage du bortézomib en monothérapie ne serait pas efficient pour cette indication.
- Aucun risque de mauvais usage n'est attendu. De plus, bien que le retrait des indications reconnues au bortézomib dans la *Liste des médicaments – Établissements* pourrait renforcer l'accès à l'association VR-CAP, compte tenu du fait que cette dernière constitue un nouveau standard de soin pour certains patients et est déjà remboursée par les établissements de santé, il n'est pas attendu que cet accès renouvelé ait une incidence budgétaire importante.

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).

Macroglobulinémie de Waldenström

Indications et usages cliniques	Éléments à considérer pour l'évaluation du retrait des critères	Constat général
<p>Indication reconnue par Santé Canada :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Jamais évaluée <p>Indication reconnue par l'INESSS :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Aucun (jamais évalué) <p>Principal usage clinique :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ En association avec le rituximab et la dexaméthasone (protocole BDR [bortézomib, dexaméthasone, rituximab]) 	<p>Avec l'arrivée de versions génériques du bortézomib, le coût d'acquisition de ce médicament a diminué depuis son évaluation par l'INESSS en 2006. Pour une fiole de 3,5 mg, il est maintenant de ■ \$ (contrat d'approvisionnement 2018-2021, Sigma Santé), soit moins de ■ % du prix initial de Velcade^{MC} (1 766 \$).</p> <p>En association avec la dexaméthasone et le rituximab Seul le protocole DRC est inscrit sur la <i>Liste des médicaments – Établissements</i> pour le traitement de la MW. L'association BDR est parfois administrée chez certains patients.</p> <p>Le coût d'un traitement de 5 cycles avec DRC est de 26 575 \$, alors qu'il est de 43 835 \$ pour 6 cycles de BDR. La différence de coût entre ces protocoles est essentiellement due à la fréquence d'administration plus élevée du rituximab. En l'absence de données comparatives, l'efficacité de BDR est difficilement estimable; de fait, il n'est pas possible d'en justifier le coût supplémentaire.</p> <p>Aucun risque de mauvais usage n'est attendu.</p> <p>Bien que le retrait des indications reconnues au bortézomib dans la <i>Liste des médicaments – Établissements</i> pourrait renforcer l'accès à l'association BDR, un traitement au coût plus élevé, il n'est pas attendu que cet accès renouvelé ait une incidence budgétaire importante puisqu'il est déjà remboursé par certains établissements de santé.</p>	<p>La restriction de son usage n'est plus justifiée.</p>

BDR : Association bortézomib/dexaméthasone/rituximab; DRC : Association dexaméthasone/rituximab/cyclophosphamide; MW : Macroglobulinémie de Waldenström

Principaux constats

- Cette indication n'a pas été évaluée par Santé Canada ni par l'INESSS.
- Le bortézomib a été jugé comme un comparateur pertinent au cours d'une précédente évaluation de l'INESSS ([INESSS 2017c](#)), bien que les indications reconnues du bortézomib n'incluent pas le traitement de cette pathologie.
- Il n'y a pas d'étude comparative entre les différentes options utilisées au Québec, dont le BDR (bortézomib/dexaméthasone/rituximab) et le DRC (dexaméthasone/rituximab/cyclophosphamide) pour baliser la conduite clinique à privilégier pour cette maladie rare. En l'absence de telles études, le choix parmi ces options repose principalement sur les antécédents du patient, la présentation de la maladie et le profil de toxicité.
- L'efficacité de BDR est difficilement estimable et son coût plus élevé que DRC ne peut être justifié.
- Bien que le retrait des indications reconnues au bortézomib dans la *Liste des médicaments – Établissements* pourrait renforcer l'accès à l'association BDR, un traitement au coût plus élevé, il

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).

n'est pas attendu que cet accès renouvelé ait une incidence budgétaire importante puisqu'il est déjà remboursé par certains établissements de santé.

Perspective du patient

Au cours de cette évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de patient ou de groupe de patients.

Perspective du clinicien

Aucune lettre de clinicien n'a été reçue au cours de l'évaluation. Les éléments mentionnés proviennent de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Les cliniciens ont une vaste expérience du bortézomib puisqu'il est utilisé depuis plusieurs années. Ils constatent que, dans leurs centres, son utilisation dépasse les indications reconnues par l'INESSS, en raison de la documentation scientifique abondante publiée et des consensus d'experts les plus récents. Le décalage qui en résulte fait que les critères ne sont plus respectés. Au passage, les cliniciens déplorent que le processus de soumission à l'INESSS soit généralement fait à l'initiative des fabricants, sur la base des indications reconnues par Santé Canada. Dans certaines situations particulières, cela empêche l'INESSS d'évaluer des traitements recommandés dans d'autres juridictions et dont les bénéfices cliniques ont été démontrés dans des études de bonne qualité méthodologique. Le retrait des critères est favorisé par rapport à la modification de ceux-ci.

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 majoritairement d'avis qu'il est raisonnable de retirer les critères d'utilisation du bortézomib de la *Liste des médicaments – Établissements*.

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

Motifs de la position majoritaire

- L'utilisation actuelle du médicament dans les milieux de pratique représente un standard de soin, même si elle dépasse les indications reconnues par l'INESSS et, dans une moindre mesure, celles reconnues par Santé Canada. Les indications de paiement n'ont pas suivi l'évolution des connaissances puisque les données probantes n'ont pas été évaluées par l'INESSS, ni par Santé Canada.
- Des traitements incluant du bortézomib deviennent un point de comparaison pour de nouveaux traitements en développement pour le myélome multiple.
- L'amyloïdose, le lymphome à cellules du manteau et la macroglobulinémie de Waldenström sont des conditions rares; le niveau de preuve des études publiées évaluant le bortézomib est comparable à celui des alternatives de traitement. De plus, le plan de traitement des patients atteints de ces maladies est généralement discuté au sein de comités de pairs.
- Le retrait des critères du bortézomib minimiserait les risques de disparité entre les pratiques cliniques et administratives des différents centres hospitaliers.
- À l'exception d'un usage pour une indication peu prévalente, la macroglobulinémie de Waldenström, le bortézomib, en monothérapie ou associé à d'autres médicaments, semble

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 une option de traitement efficiente en raison de son faible coût et au vu de ses bienfaits observés en pratique.

- Il n'est pas attendu que le retrait des indications reconnues au bortézomib dans la *Liste des médicaments – Établissements* ait une incidence budgétaire importante pour les établissements de santé.
- Aucun risque de mauvais usage n'est attendu et la restriction de l'usage de ce médicament par des indications spécifiques n'est plus justifiée.

Motifs de la position minoritaire

- Il n'est pas souhaitable de passer outre les indications reconnues par Santé Canada. L'usage du bortézomib pour l'amyloïdose et la macroglobulinémie de Waldenström n'est pas reconnu par cette agence réglementaire.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Dreyling M, Campo E, Hermine O, et coll.** Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2017. 28(suppl_4): p. iv62-iv71.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Darzalex^{MC} – Myélome multiple. Québec, Qc : INESSS;2019. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/thematiques/medicaments/medicaments-evaluation-aux-fins-dinscription/extrait-davis-au-ministre/darzalex-myelome-multiple-4789.html>
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Darzalex^{MC} – Myélome multiple. Québec, Qc : INESSS;2020. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/thematiques/medicaments/medicaments-evaluation-aux-fins-dinscription/extrait-davis-au-ministre/darzalex-myelome-multiple-5086.html>
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Imbruvica^{MC} – Traitement du lymphome à cellules du manteau. Québec, Qc : INESSS;2017b. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/thematiques/medicaments/medicaments-evaluation-aux-fins-dinscription/extrait-davis-au-ministre/imbruvica-3887.html>
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Imbruvica^{MC} – Macroglobulinémie de Waldenström. Québec, Qc : INESSS;2017c. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/thematiques/medicaments/medicaments-evaluation-aux-fins-dinscription/extrait-davis-au-ministre/imbruvica-3889.html>
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Revlimid^{MC} – Myélome multiple. Québec, Qc : INESSS;2017a. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/thematiques/medicaments/medicaments-evaluation-aux-fins-dinscription/extrait-davis-au-ministre/revlimid-4179.html>
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Velcade^{MC} – Myélome multiple. Québec, Qc : INESSS;2006. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/thematiques/medicaments/medicaments-evaluation-aux-fins-dinscription/extrait-davis-au-ministre/velcade-135.html>
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Velcade^{MC} – Myélome multiple. Québec, Qc : INESSS;2009. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/thematiques/medicaments/medicaments-evaluation-aux-fins-dinscription/extrait-davis-au-ministre/velcade-766.html>
- **Ministère de la Santé et des Services sociaux.** Normes et pratiques de gestion. Circulaire du 20 juillet 2016 : [En ligne. Page consultée le 18 juin 2020] : <http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/document/d26ngest.nsf/1f71b4b2831203278525656b0004f8bf/b2e6e3551c45526f85257ff600491cdb?OpenDocument>
- **Mikhael J, Ismaila N, Cheung MC, et coll.** Treatment of Multiple Myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*, 2019. 37(14): p. 1228-63.
- **Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, et coll.** Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2017. 28(suppl. 4): p. iv52-iv61.

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).

- **National Comprehensive Cancer Network.** NCCN clinical practice guidelines in oncology : B-Cell lymphomas v.1.2020. janvier 2020.
- **National Comprehensive Cancer Network.** NCCN clinical practice guidelines in oncology : Multiple myeloma. v4.2020. Mai 2020.
- **National Comprehensive Cancer Network.** NCCN Clinical practice guidelines in oncology : Systemic light chain amyloidosis. v.1.2020. Décembre 2019.
- **Robak T, Jin J, Pylypenko H, et coll.** Frontline bortezomib, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (VR-CAP) versus rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) in transplantation-ineligible patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma: final overall survival results of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol*, 2018. 19(11): p. 1449-58.
- **Wechalekar AD, Gillmore JD, Bird J, et coll.** Guidelines on the management of AL amyloidosis. *Br J Haematol*, 2015. 168(2): p. 186-206.

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

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