# **AVIS AU MINISTRE**

DE

L'INSTITUT NATIONAL D'EXCELLENCE EN SANTÉ ET EN SERVICES SOCIAUX

**A**VIS TRANSMIS AU MINISTRE EN AOÛT **2021** 

Date de transmission au ministre de la Santé et des Services sociaux : 2 août 2021



#### Avis transmis au ministre le 2 août 2021

#### **TABLE DES MATIÈRES**

ABECMA <sup>MC</sup>	4
MYÉLOME MULTIPLE	
ILUMYA <sup>MC</sup>	36
PSORIASIS EN PLAQUES	
KYMRIAH <sup>MC</sup> ET YESCARTA <sup>MC</sup>	46
LYMPHOME À GRANDES CELLULES B	
RINVOQ <sup>MC</sup>	55
ARTHRITE PSORIASIQUE	
Trikafta <sup>MC</sup>	73
TRAITEMENT DE LA FIBROSE KYSTIQUE	
VENCLEXTA <sup>MC</sup> ET AZACITIDINE	107
LEUCÉMIE MYÉLOÏDE AIGÜE	
VIDAZA <sup>MC</sup> ET VERSIONS GÉNÉRIQUES	125
VENCLEXTA <sup>MC</sup> ET CYTARABINE	128
LEUCÉMIE MYÉLOÏDE AIGÜE	
VYXEOS <sup>MC</sup>	141
LEUCÉMIE MYÉLOÏDE AIGÜE	

Les recommandations émises par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux dans le présent avis font suite à des évaluations réalisées par le Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription ou la Direction de l'évaluation des médicaments et des technologies à des fins de remboursement, conformément à leurs mandats respectifs.

Annexe I : Tableau des avis de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux transmis au ministre le 2 août 2021

Veuillez prendre note qu'en vertu de la Loi sur l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (RLRQ., chapitre I-13.03), l'INESSS doit publier les avis et recommandations qu'il formule au ministre en vertu de l'article 5 de cette loi. Toutefois, l'INESSS est également soumis à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ., chapitre A-2.1). Conséquemment, certaines informations sont soustraites de la publication en conformité aux restrictions au droit d'accès. Ces dernières ont donc été caviardées en conformité avec la Loi.

#### Président

M. Roger Paquet, consultant

#### **Membres**

**D' Howard Bergman,** directeur département de médecine familiale, Centre universitaire de santé McGill

**D' Luc Boileau,** président-directeur général, Institut national d'excellence en santé et en services sociaux

M. Nicolas Fernandez, membre patient/usager

**M**<sup>me</sup> **Lucille Juneau,** infirmière directrice adjointe du programme soutien à l'autonomie des personnes âgées – Centre d'excellence sur le vieillissement de Québec

M<sup>me</sup> Michèle Laroche, gestionnaire retraité du réseau de la santé et des services sociaux

**M**<sup>me</sup> **Patricia Lefebvre**, pharmacienne, directrice de la qualité, de la sécurité des patients et de la performance, Centre universitaire de santé McGill

M<sup>me</sup> Pascale Lehoux, titulaire de la Chaire de l'Université de Montréal sur l'innovation responsable en santé

M. Jean Maher, comptable retraité, directeur général adjoint aux opérations Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

**D**<sup>re</sup> **Maryse Turcotte,** directrice des services professionnels par intérim, CHU de Québec – Université Laval

**M**<sup>me</sup> **Helen-Maria Vasiliadis,** professeure titulaire faculté de médecine et de science de la santé Université de Sherbrooke

#### Présidente

**D**<sup>re</sup> **Sylviane Forget**, gastroentérologue pédiatre – Hôpital de Montréal pour enfants – Centre universitaire de santé McGill

# Vice-président

M. Luc Poirier, pharmacien d'établissement de santé

#### **Membres**

**D**<sup>r</sup> **David Bloom,** psychiatre, Institut universitaire en santé mentale Douglas, CIUSSS de l'Ouest-de-l'Île-de-Montréal, professeur adjoint, Faculté de médecine, Université McGill

**D**<sup>r</sup> **Jacques Bouchard,** médecin de famille, CIUSSS de la Capitale-Nationale. Professeur agrégé de clinique, Faculté de médecine, Université Laval

**M**<sup>me</sup> **Justine Côté,** pharmacienne, Hôpital de Montréal pour enfants – Centre universitaire de santé McGill

**M. Martin Darveau,** pharmacien, chef adjoint au département de pharmacie, services pharmaceutiques – CHU de Québec – Université Laval

**M. Kristian Filion,** professeur agrégé au Département de médecine et au Département d'épidémiologie, de biostatistique et de santé au travail – Université McGill

**D' Vincent Gaudreau,** pneumologue et intensiviste, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval, Chargé d'enseignement clinique, Faculté de médecine, Université Laval

**D**<sup>re</sup> **Emily Gibson McDonald,** interniste, professeure adjointe au Département de médecine, Centre universitaire de santé McGill – Université McGill

M<sup>me</sup> Geneviève Giroux, pharmacienne en établissement de santé et pharmacienne communautaire

**M**<sup>me</sup> **Béatrice Godard,** professeure titulaire, Département de médecine sociale et préventive, École de santé publique, Université de Montréal

**M**<sup>e</sup> **Thérèse Leroux,** professeure titulaire, Centre de recherche en droit public, Faculté de droit, Université de Montréal

**M. Yannick Mélançon Laître,** infirmier praticien spécialisé en soins de première ligne, CISSS de Lanaudière, GMF Berthier St-Jacques

**D' Jacques Morin,** gériatre, chef du département de gériatrie, CHU de Québec – Université Laval (Hôpital de l'Enfant-Jésus)

**D' Daniel Rizzo,** médecin de famille, Médiclinique de la Capitale, Urgence CHU de Québec – Université Laval, professeur agrégé de médecine, Faculté de médecine, Université Laval

**D**<sup>re</sup> **Geneviève Soucy,** microbiologiste médicale et infectiologue, CHU de Québec – Université Laval (Hôpital de l'Enfant-Jésus et Hôpital du Saint-Sacrement)

## **Membres citoyens**

M<sup>me</sup> Mélanie Gagnon

M. Claude Roy

Spécialité des autres experts consultés : chirurgie, dermatologie, génétique médicale, hématologie oncologique, médecine interne, pharmacie, pneumologie et radio-oncologie.

Les avis de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux portant sur l'inscription ou le refus d'inscrire des médicaments sur la *Liste des médicaments* du régime général ainsi que sur la *Liste des médicaments* — Établissements apparaissent à l'annexe I. Le présent rapport décrit les principaux dossiers évalués.

# **ABECMA**MC

# Myélome multiple

#### Avis transmis au ministre en août 2021

Marque de commerce : Abecma

**Dénomination commune :** Idécabtagène vicleucel

Fabricant : Celgene

Forme: Suspension pour perfusion intraveineuse

Teneur: 450 000 000 cellules CAR-T

# Refus d'inscription

#### **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 ne pas inscrire Abecma<sup>MC</sup> sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du myélome multiple récidivant et réfractaire.

# Évaluation

L'INESSS appuie ses recommandations sur les propositions du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI). Ce comité est formé principalement de médecins, de pharmaciens experts en pharmacologie et en économie de la santé, d'éthiciens et de citoyens. Il a pour mandat d'évaluer chaque médicament suivant les cinq aspects prévus à la Loi sur l'INESSS. Ces aspects sont la valeur thérapeutique, la justesse du prix, le rapport entre le coût et l'efficacité du médicament et les conséquences de l'inscription du médicament sur la liste sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé. Si la valeur thérapeutique n'est pas reconnue, l'INESSS n'évalue pas les autres aspects. Pour les médicaments oncologiques, le Comité de l'évolution de la pratique en oncologie (CEPO) participe à l'évaluation et à la délibération concernant la valeur thérapeutique. Ce comité est composé d'hématologues et d'oncologues médicaux, de chirurgiens, de radio-oncologues et de pharmaciens spécialisés en oncologie. L'appréciation de la valeur globale tient compte des résultats obtenus grâce à diverses approches scientifiques et méthodologiques telles que la documentation scientifique, l'expérience et l'expertise des professionnels de la santé et autres experts, ainsi que l'expérience vécue des patients ou de leurs proches aidants.

#### **DESCRIPTION DU MÉDICAMENT**

L'idécabtagène vicleucel (ide-cel) est une thérapie basée sur l'expression d'un récepteur antigénique chimérique à la surface des cellules T (CAR-T) qui cible l'antigène de maturation des lymphocytes B (BCMA), exprimé à la surface des cellules saines et cancéreuses. Le traitement est préparé à partir des cellules mononucléées du sang périphérique collectées par leucaphérèse chez le patient auquel le traitement est destiné. Les cellules mononucléées sont enrichies en lymphocytes T génétiquement modifiés *ex vivo* par transduction avec un vecteur lentiviral, afin d'exprimer un récepteur antigène

chimérique (CAR) comprenant un fragment variable à chaîne unique (scFv) d'un anticorps murin spécifique à l'antigène BCMA couplé aux domaines de costimulation CD137 (4-1BB) et CD3-zêta. Les cellules CAR-T anti-BCMA sont amplifiées avant d'être réintroduites chez le patient par perfusion, où elles peuvent reconnaître et détruire les cellules cibles qui expriment l'antigène BCMA. Le processus de fabrication et la livraison des cellules CAR-T au centre hospitalier prennent environ quatre semaines. Durant cette période, les patients reçoivent une chimiothérapie de transition, si nécessaire, pour contrôler l'évolution de la maladie, et une chimiothérapie de lymphodéplétion à base de cyclophosphamide et de fludarabine. Néanmoins, des échecs de fabrication et des complications, tels des événements indésirables ou un décès, peuvent survenir et empêcher l'administration de la thérapie.

Santé Canada a émis un avis de conformité conditionnel pour l'ide-cel, dans l'attente des résultats d'études permettant notamment d'avérer son bienfait clinique « pour le traitement des patients adultes présentant un myélome multiple qui ont reçu au moins trois traitements antérieurs, y compris un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38, et dont la maladie est réfractaire au dernier traitement administré ».

#### **CONTEXTE DE L'ÉVALUATION**

Il s'agit de la première évaluation d'Abecma<sup>MC</sup> par l'INESSS, laquelle a commencé avant l'octroi de l'avis de conformité de Santé Canada. Il s'agit du quatrième traitement CAR-T évalué par l'INESSS, après le tisagenlecleucel (tisa-cel [Kymriah<sup>MC</sup>]) (INESSS 2019), l'axicabtagène ciloleucel (axi-cel [Yescarta<sup>MC</sup>]) (INESSS 2019) et le brexucabtagène (brexu-cel [Tecartus<sup>MC</sup>] (INESSS 2021).

#### **VALEUR THÉRAPEUTIQUE**

#### Contexte de la maladie

Le myélome multiple est un cancer hématologique de la moelle osseuse qui affecte les plasmocytes responsables de la sécrétion d'anticorps et de la réponse immunitaire. Il s'agit d'une maladie évolutive grave, dont la guérison est rare. Il représente la deuxième hémopathie la plus répandue (10 à 17 %), après le lymphome non hodgkinien (Manapuram 2018, Siegel 2021). En 2020, la Société canadienne du cancer a estimé qu'environ 860 nouveaux cas de myélome multiple ont été diagnostiqués au Québec et que 420 personnes en sont décédées.

Le myélome multiple se caractérise par des périodes de maladie progressive symptomatique et de maladie contrôlée par des traitements. Les complications engendrées par la progression de la maladie comprennent l'apparition de lésions ostéolytiques entraînant des douleurs osseuses et des fractures pathologiques, l'hypercalcémie, l'insuffisance rénale, le syndrome d'hyperviscosité, les cytopénies ainsi qu'une défaillance immunitaire qui se manifeste par une vulnérabilité accrue aux infections. Ce type de cancer affecte davantage les hommes que les femmes et sa fréquence augmente avec l'âge. À cet égard, l'âge médian au diagnostic est d'environ 69 ans (Bobin 2021, Pulte 2021). La survie médiane est quant à elle estimée entre 4 et 10 ans, selon l'âge au diagnostic, le risque cytogénétique et le stade de la maladie d'après les critères du système international de stadification (ISS) (Bobin, Moreau 2017, Palumbo 2015, Pulte 2015).

En première intention, le traitement du myélome multiple dépend de l'admissibilité à une chimiothérapie d'induction, suivie d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Or, peu de patients vont recevoir une autogreffe, en raison notamment de leur âge ou de la présence de comorbidités. Les

traitements alors offerts reposent principalement sur l'usage du bortézomib (Velcade<sup>MC</sup> et versions génériques) en association avec le cyclophosphamide et la dexaméthasone (CyBorD) ou de la lénalidomide (Revlimid<sup>MC</sup>) combinée à la dexaméthasone (Ld). À la progression de la maladie, les options thérapeutiques dépendent du traitement reçu en première intention et de l'état de santé global du patient. La trithérapie constitue alors généralement le traitement standard. Le daratumumab (Darzalex™) en association avec la dexaméthasone et la lénalidomide (DLd) ou le bortézomib (DVd), ainsi que le carfilzomib (Kyprolis<sup>MC</sup>) combiné à la dexaméthasone, avec la lénalidomide (KLd) ou sans (Kd), peuvent être administrés. Le protocole CyBorD ou l'association bortézomib et dexaméthasone (Vd) peuvent parfois être des options si la durée de la première rémission a été suffisamment longue. Lorsque la maladie récidive après l'usage d'un immunomodulateur (IMiD), d'un inhibiteur du protéasome (IP) et d'un anticorps ciblant le CD38, les options thérapeutiques sont plus limitées. La pomalidomide (Pomalist<sup>MC</sup>), administrée en association avec la dexaméthasone (Pd), et le carfilzomib, combiné à la dexaméthasone (Kd), constituent les principales options de traitement chez les patients qui ont déjà été exposés au daratumumab et dont la maladie est réfractaire à la lénalidomide ou au bortézomib. Lorsque la maladie devient penta-réfractaire ou que les patients sont trop fragilisés par celle-ci, une chimiothérapie de sauvetage, par exemple à base d'agents alkylants avec ou sans dexaméthasone, peut être administrée. Les patients ne pouvant recevoir aucun de ces traitements se voient offrir des soins de confort. À ce stade de la maladie, les médianes de survie sans progression et de survie globale sont estimées entre 3 et 4 mois et 8 et 15 mois, respectivement (Mikhael 2020).

#### Besoin de santé

Un myélome multiple nouvellement diagnostiqué est généralement sensible à une variété de médicaments. Cependant, bien que la réponse aux traitements de première intention soit fréquemment durable, aucun des traitements disponibles n'est curatif et une rechute à plus ou moins long terme est inévitable. Les patients atteints de myélome multiple recevront donc au cours de l'évolution de leur maladie plusieurs intentions de traitement. À chaque rechute, la maladie devient de plus en plus difficile à traiter par les options thérapeutiques existantes et l'espérance de vie des patients diminue. En quatrième intention de traitement ou plus, seules quelques options thérapeutiques peuvent être offertes au Québec aux patients qui ont déjà reçu au moins trois traitements comprenant un IMiD, un IP et un anticorps ciblant le CD38. Bien que l'efficacité de certains de ces traitements, notamment celle des associations Pd et Kd, soit avérée, l'ampleur des bénéfices est relativement modeste par rapport aux trithérapies. De plus, le carfilzomib est difficile à tolérer et peut entraîner de la cardiotoxicité, sans compter que son schéma d'administration standard est exigeant. L'efficacité des autres traitements offerts n'est, quant à elle, pas avérée ou est très modeste. Ainsi, il est souhaitable d'avoir des options de traitements supplémentaires pouvant prolonger la vie des patients, au profil de toxicité acceptable et au mode d'administration oral ou nécessitant moins de déplacements au centre hospitalier. Il existe donc un besoin de thérapies plus efficaces, sécuritaires et maintenant la qualité de vie.

#### Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude KarMMa (Anderson 2021, Munshi 2021, Oriol 2021), complétée par des données de qualité de vie (Delforge 2020), est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Deux comparaisons indirectes ajustées par appariement (MAIC), dont l'une est publiée (Jagannath 2020), ont également été appréciées.

## Étude KarMMa

Il s'agit d'un essai de phase II, à devis ouvert, multicentrique et non comparatif, qui a pour but d'évaluer l'activité antitumorale et l'innocuité de l'ide-cel. Il inclut 140 adultes atteints d'un myélome multiple récidivant ayant déjà reçu deux cycles consécutifs ou plus d'au moins trois traitements incluant un IMiD, un IP et un anticorps ciblant le CD38, dont la maladie est réfractaire à la dernière thérapie administrée. Ces sujets présentaient un indice fonctionnel selon l'ECOG de 0 ou 1 et une maladie mesurable. Ceux ayant reçu une greffe allogénique de cellules souches étaient exclus.

L'administration de l'ide-cel était séquentiellement précédée d'une leucaphérèse et d'une chimiothérapie de lymphodéplétion. Cette dernière consistait en l'administration, par voie intraveineuse, de cyclophosphamide (300 mg/m² par jour/3 jours) et de fludarabine (30 mg/m² par jour/3 jours) débutant cinq jours avant l'injection des cellules CAR-T (jour -5, -4 et -3). L'ide-cel était administré au jour 0, par perfusion intraveineuse, à raison d'une dose cible de 150 x 10<sup>6</sup> (n = 4), 300 x 10<sup>6</sup> (n = 70) ou 450 x 10<sup>6</sup> (n = 54) lymphocytes T viables exprimant le CAR-T. Un traitement de transition auquel les patients avaient déjà été exposés pouvait être administré pour maîtriser la maladie entre la leucaphérèse et les 14 jours précédant l'instauration de la chimiothérapie de lymphodéplétion. Les patients étaient hospitalisés pendant 14 jours après la perfusion. Notons que sur les 140 patients ayant subi une leucaphérèse, 128 ont pu recevoir l'ide-cel. Le retraitement par l'ide-cel était permis selon certaines conditions.

Le paramètre d'évaluation principal est le taux de réponse tumorale objective chez la population traitée, déterminé par un comité indépendant. L'hypothèse nulle est rejetée pour ce paramètre si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) est supérieure à 50 %. Si cela s'avère, le taux de réponse complète ou complète stricte est évalué selon une hypothèse nulle de 10 %. Aucune correction statistique n'a été effectuée pour les autres paramètres secondaires et les analyses de sous-groupes. Les principaux résultats, obtenus après des suivis médians de 13,3 et 24,8 mois chez la population traitée ainsi que chez celle ayant reçu la dose cible reconnue au Canada (450 x 10<sup>6</sup> cellules CAR-T), sont présentés dans le tableau suivant.

## Principaux résultats d'efficacité de l'étude KarMMa (Anderson 2021, Munshi 2021, Oriol 2021)

	Idécabtagène vicleucel			
Paramètre d'efficacité <sup>a</sup>	Population traitée (n = 128)		Population ayant reçu une dose de 450 x 10 <sup>6</sup> cellules CAR-T (n = 54)	
	Pourcentage de patients ou durée	IC95 %	Pourcentage de patients ou durée	IC95 %
ANALYSE PRINCIPALE : SUIVI MÉDIAN	DE 13,3 MOIS (14 JANVI	er <b>2020</b> )		
Réponse tumorale objective <sup>b</sup>	73 %	66 à 81 %	81 %	69 à 91 %
Réponse complète ou complète stricte <sup>c</sup>	33 %	25 à 41 %	39 %	26 à 53 %
Durée médiane de la réponse	10,7 mois	9 à 11,3 mois	11,3 mois	10,3 à 11,4 mois
Survie médiane sans progression	8,8 mois	5,6 à 11,6 mois	12,1 mois	8,8 à 12,3 mois
Maladie résiduelle minimale négative (10 <sup>-5</sup> ) <sup>d</sup>	26 %	nd	28 %	nd
MISE À JOUR : SUIVI MÉDIAN DE 24,8 MOIS (21 DÉCEMBRE 2020)				
Survie médiane globale	24,8 mois	20 à 31 mois	24,8 mois	nd

IC95 %: Intervalle de confiance à 95 %; nd: Non disponible; MRM: Maladie résiduelle minimale.

- a Hormis la survie globale, tous les paramètres d'efficacité ont été évalués selon le comité indépendant.
- b Défini par l'obtention d'une réponse partielle ou mieux selon les critères de l'International Myeloma Working Group (IMWG. Kumar 2016).
- c Défini par l'obtention d'une réponse complète ou d'une réponse complète stricte selon les critères de l'IMWG (Kumar).
- d Défini par l'obtention, dans la population présentant une réponse complète ou complète stricte ayant pu être évaluée, d'un nombre de cellules tumorales persistant dans la moelle inférieur au seuil de 10<sup>-5</sup> (1 cellule tumorale/100 000 cellules), à toutes les évaluations prédéfinies. La totalité des patients ayant pu être évalués ont obtenu une MRM négative.

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

- Cette étude est de faible qualité méthodologique. Le devis ouvert et l'absence de traitement comparateur constituent ses principales limites. Le nombre peu élevé de sujets ayant reçu la dose cible de 450 x 10<sup>6</sup> cellules CAR-T recommandée au Canada restreint également l'interprétation des résultats. Des risques de biais, entre autres de détection, sont présents.
- L'essai n'a pas été réalisé à l'insu des sujets, ni des investigateurs. Les paramètres subjectifs ont toutefois été évalués par un comité indépendant selon des critères reconnus (Kumar 2016), ce qui atténue le risque de biais de détection.
- L'absence de comparateur est une limite importante, car elle ne permet pas d'évaluer l'ampleur de l'effet. Néanmoins, un devis non comparatif est jugé acceptable dans une population ayant déjà reçu six traitements en médiane, comme celle de l'étude KarMMa, car aucun traitement avéré efficace n'est disponible à ce stade de la maladie. L'INESSS estime toutefois que l'ide-cel serait majoritairement offert en quatrième intention de traitement. À ce stade, une étude comparative est réalisable, comme en témoigne celle en cours sur des patients ayant reçu deux à quatre traitements antérieurs (KarMMa 3; NCT03651128). Ce constat limite la portée des résultats.
- Le paramètre d'évaluation principal est jugé adéquat pour une étude de phase II qui est de nature exploratoire. Bien que la survie globale eût été plus informative de l'efficacité du traitement à ce stade de la maladie, un devis sans traitement comparateur ne permet pas d'apprécier ce type de paramètre.

- Le plan statistique est adéquat pour évaluer la réponse tumorale objective et la réponse complète ou complète stricte dans la population traitée. Les seuils retenus pour les tests d'hypothèse statistique utilisés pour l'évaluation de ces paramètres sont jugés acceptables. Les autres paramètres secondaires sont exploratoires en l'absence de correction statistique.
- Il aurait été souhaitable que les analyses d'efficacité aient été réalisées sur la population en intention de traiter, car cela permet d'éviter les biais liés au non-respect du protocole ainsi que ceux liés au fait que certains patients ne reçoivent pas le traitement CAR-T (9 % dans l'étude KarMMa : décision du patient ou du médecin (n = 7), décès, (n = 2) progression de la maladie (n = 1), événement indésirable (n = 1) ou échec de fabrication des cellules (n = 1)). Notons que des analyses de sensibilité ont toutefois été effectuées sur cette population.

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

- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci étaient d'un âge médian de 61 ans, 45 % avaient un indice fonctionnel selon l'ECOG de 0, 35 % présentaient des anomalies cytogénétiques à risque élevé, 16 % une maladie de stade III selon les critères ISS, 39 % des plasmocytomes extramédullaires, et 14 % une insuffisance rénale modérée. Seul un patient avait une insuffisance rénale sévère. Les sujets avaient reçu un nombre médian de six traitements antérieurs, environ 84 % d'entre eux étaient réfractaires à trois types de traitements et 26 % à cinq. La plupart avaient eu une greffe autologue de cellules souches (94 %) et 34 % en avaient reçu plus d'une.
- Un traitement de transition a été administré à 88 % des patients avant la perfusion de lymphocytes
   CAR-T. Environ 4 % des patients ont obtenu une réponse tumorale objective à ce traitement.
- Selon les experts consultés, la population étudiée, bien que hautement sélectionnée, correspond à celle qui serait traitée à l'ide-cel au Québec, soit une population relativement jeune pour cette maladie, présentant un bon état de santé global, peu de comorbidités telles que l'insuffisance rénale et ayant déjà reçu la plupart des traitements avérés efficaces. Cette population ne représente toutefois pas celle globalement rencontrée en pratique clinique, où la majorité des patients sont plus âgés lorsqu'ils atteignent ce stade de la maladie et présentent souvent des comorbidités.

Les résultats de l'analyse principale montrent que l'ide-cel entraîne une réponse tumorale objective chez 73 % des patients atteints d'un myélome multiple récidivant et réfractaire. L'INESSS juge ce résultat cliniquement important dans cette population ayant déjà reçu six traitements en médiane, mais il lui est difficile d'apprécier l'ampleur de l'effet en raison, notamment, de l'absence de comparateur. Des analyses de sensibilité effectuées sur la population en intention de traiter (ITT, n = 140) indiquent, quant à elles, un taux de réponse (67 % [IC95 % 59 à 75]) de même ordre de grandeur que celui obtenu dans la population traitée. Quant à celui observé avec la dose cible de 450 x 10<sup>6</sup> cellules CAR-T, il semble supérieur, ce qui est rassurant. Les résultats d'analyses de sous-groupes prédéfinis indiquent que les taux de réponse tumorale objective semblent relativement uniformes indépendamment des caractéristiques initiales des patients, à l'exception de ceux ayant une maladie de stade III selon l'ISS, qui semblent moins répondre (< 50 %). Ces sous-analyses sont toutefois exploratoires et ne permettent pas de tirer des conclusions différentes de celles de la population traitée.

Par ailleurs, l'ide-cel semble induire des réponses profondes, comme en témoigne le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse complète ou mieux, jugé très élevé si l'on considère qu'il est

généralement inférieur à 15 % avec les traitements habituellement administrés chez des patients multi-traités et multi-réfractaires (Attal 2019, Dimoupoulos 2016, San Miguel 2013). En outre, la totalité des patients présentant une réponse complète ou complète stricte (ayant pu être évalués) est parvenue à obtenir un statut de maladie résiduelle minimale négatif au seuil stringent de 10<sup>-5</sup>, ce qui est également significatif, car la profondeur de la réponse est associée à un meilleur pronostic (Mina 2020). Ces derniers représentent 26 % de la population traitée. Les résultats montrent également que l'effet de l'ide-cel survient rapidement (délai médian avant la réponse d'un mois) et que la réponse semble durable. La médiane de survie sans progression est considérée comme intéressante à ce stade de la maladie, et ce, particulièrement chez ceux ayant obtenu une réponse complète ou complète stricte (20,2 mois [IC95 % de 12,3 à non estimable]). En l'absence d'un groupe contrôle, toutefois, il est difficile d'apprécier la portée de ce résultat. Enfin, 28 patients ont été retraités à l'ide-cel; un taux de réponse tumorale objective de 21 % (réponses partielles seulement) et une durée de la réponse variant de 1,9 à 6,8 mois ont été rapportés, ce qui est jugé modeste.

Quant à l'innocuité, des effets indésirables de grade 3 ou plus ont été rapportés par tous les patients. Plus de 70 % d'entre eux ont été attribués à l'ide-cel ou à la lymphodéplétion. Parmi ceux les plus fréquemment observés, notons la fatigue (34 %), l'hypophosphatémie (30 %), les nausées (29 %), l'hypocalcémie (27 %) et la pyrexie (25 %). Les plus préoccupants sont toutefois les cytopénies, le syndrome de relargage des cytokines (SRC) et les toxicités neurologiques. Ainsi, des cytopénies de grade 3 ou plus, attribuables au traitement ou aux symptômes de la maladie, ont été observées chez 96 % des patients; les plus fréquentes sont, dans l'ordre, les neutropénies (89 %), l'anémie (60 %), les thrombocytopénies (52 %), les leucopénies (39 %), les lymphopénies (27 %) et les neutropénies fébriles (25 %). Environ 20 et 47 % des patients, respectivement, présentaient toujours une neutropénie ou une thrombocytopénie plus de 100 jours après la perfusion. Un SRC a été rapporté chez 85 % des patients, dont 5 à 10 % étaient de grade 3 ou plus (Munshi, FDA 2020). Cinquante-deux pourcent des patients traités par l'ide-cel ont dû recevoir du tocilizumab pour la prise en charge d'un SRC et 15 %, un glucocorticoïde. Quant aux événements neurologiques, 18 % des patients en ont fait état; 3 % de ceux-ci étaient de grade 3 ou plus. Leur incidence semble toutefois plus élevée chez ceux ayant reçu une dose de 450 X 10<sup>6</sup> cellules CAR-T (6 %). Des glucocorticoïdes (7,8 %) et du tocilizumab (2,3 %) sont les principaux traitements qui ont été administrés pour la prise en charge des neurotoxicités. Environ \(\bigcup \) % des patients ont dû être admis aux soins intensifs en raison d'un SRC, pour une durée médiane de jours. Enfin, 9 décès sont survenus en raison d'un effet indésirable, mais seuls 4 à 7 d'entre eux seraient dus au traitement (Munshi, FDA). Notons que l'incidence des effets indésirables de grade 3 ou 4 est très élevée dans les huit premières semaines (98,4 %), mais décroît par la suite pour atteindre 42,6 % entre le troisième et le sixième mois suivant la perfusion. L'INESSS est d'avis que la toxicité de l'ide-cel est importante, et ce, malgré le fait que les effets indésirables rapportés sont attendus, puisque similaires à ce qui est observé avec les autres thérapies CAR-T actuellement remboursées et que leur prise en charge permet d'en réduire la fréquence et la gravité.

Des données sur la qualité de vie, issues de l'étude KarMMa, ont été présentées au congrès de l'European Hematology Association (EHA), en 2020 (Delforge). Les questionnaires utilisés, soit le *Quality-of-Life Questionnaire Core module 30* (QLQ-C30) et le *Multiple Myeloma 20 items* (QLQ-MY20) de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (OERTC), sont des outils reconnus et validés. Notons qu'au moins 93 % des patients évaluables (n = 120) les ont remplis au début de l'étude et seulement 10 % (n = 13) au mois 15. Les scores moyens obtenus à chacune des évaluations avec le QLQ-C30 apparaissent comparables à ceux de la population générale tels que rapportés dans l'étude de

Nolte (2019). Une légère amélioration de la qualité de vie cliniquement et statistiquement significative est observée avec cette échelle, et ce, jusqu'à 15 mois de suivi par rapport aux valeurs initiales. Par ailleurs, l'échelle QLQ-MY20 montre une amélioration statistiquement et cliniquement significative des symptômes de la maladie jusqu'au mois 15. En revanche, bien que les effets indésirables ne semblent pas être associés à une détérioration de la qualité de vie par rapport aux valeurs initiales, la proportion de patients qui rapporte une telle détérioration triple entre le jour 1 et le mois 9. Ces résultats doivent être interprétés avec prudence, car l'étude présente des limites (forte attrition pouvant entraîner un biais de sélection des patients, étude non comparative) qui peuvent mener à une surestimation de la qualité de vie. Par conséquent, l'INESSS ne peut tirer de conclusion fiable sur l'effet de l'ide-cel sur la qualité de vie des patients.

Une mise à jour des données d'efficacité a été effectuée après environ 12 mois de suivi additionnel (suivi médian de 24,8 mois, décembre 2021) (Anderson, Oriol). Les résultats obtenus corroborent ceux qui ont été observés lors de l'analyse précédente (taux de réponse et survie sans progression) et confirment la durabilité de la réponse (médiane de 10,9 mois [IC95 % de 9,0 à 11,4]) dans la population traitée, ce qui est rassurant. Comme attendu, celle-ci est particulièrement longue chez les patients ayant obtenu une réponse complète ou mieux, avec une médiane de 21,5 mois (IC95 % de 12,5 à non estimable). Ces patients représentent environ le tiers de la cohorte. En ce qui concerne la survie globale, la médiane est de 24,8 mois (IC95 % de 19,9 à 31,2) dans l'ensemble de la population traitée, ce qui est jugé cliniquement important à ce stade de la maladie. L'effet semble relativement homogène dans la plupart des sousgroupes examinés, et ce, sans égard notamment au nombre de traitements reçus et à l'âge des patients. Cependant, en raison des limites méthodologiques relevées, l'ampleur de cet effet ne peut être quantifiée. De plus, contrairement aux autres traitements à base de cellules CAR-T actuellement remboursés, les données à plus long terme ne permettent pas d'envisager que l'ide-cel puisse induire une rémission à long terme chez un certain nombre de patients. De fait, les courbes de survie globale laissent plutôt entrevoir une diminution constante du pourcentage de patients en vie dans le temps, et ce, même chez ceux ayant obtenu une réponse complète ou mieux. Pour ce qui est de l'innocuité, aucun nouveau signal n'est apparu.

#### Comparaison entre l'ide-cel et les traitements usuels

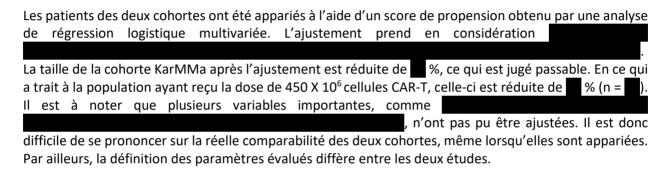
Dans le contexte québécois actuel, comme mentionné précédemment, les principales options thérapeutiques offertes aux patients atteints d'un myélome multiple qui ont déjà reçu au moins trois traitements comprenant un IMiD, un IP et un anticorps ciblant le CD38, sont les associations Pd et Kd. D'autres traitements, notamment des chimiothérapies de secours à base d'agents alkylants ou des médicaments utilisés à une intention antérieure, sont également administrés. Puisqu'aucune étude de phase III ne compare directement l'efficacité de l'ide-cel à celle des traitements usuels administrés pour le traitement du myélome multiple récidivant et réfractaire, deux comparaisons indirectes ont été appréciées.

# Première comparaison indirecte

La première comparaison indirecte non publiée est non ancrée et ajustée par appariement entre les patients de l'étude KarMMa et ceux de l'étude MAMMOTH (Gandhi 2019). Cette dernière est un essai rétrospectif qui a pour but d'analyser l'efficacité de plusieurs traitements standards administrés chez des patients atteints de myélome multiple réfractaire à un anticorps anti-CD38 (entre autres, daratumumab en association avec un IMiD ou un IP; carfilzomib en association avec un agent alkylant ou un IMiD;

élotuzumab en association avec un IMiD; régime de type PACE). Le fabricant a utilisé les données agglomérées des patients (n = 249) qui répondaient aux critères d'admissibilité de l'étude KarMMa. Le suivi médian est de mois pour l'étude MAMMOTH et de mois pour l'étude KarMMa. Les paramètres analysés sont le taux de réponse objective, la survie sans progression et la survie globale. L'INESSS juge ces paramètres d'évaluation pertinents pour l'analyse. L'innocuité n'a quant à elle pas été comparée.

Bien que le paramètre principal d'évaluation soit rapporté pour la population traitée, l'INESSS considère que les résultats issus de la comparaison avec la cohorte en ITT de l'étude KarMMa (n = 140) sont plus pertinents, car ils permettent de tenir compte du fait que tous les patients admissibles au CAR-T ne reçoivent pas le traitement. En effet, 9 % des patients de l'étude KarMMa n'ont pas été traités pour diverses raisons. Il est à noter que les résultats sont aussi rapportés pour la dose de 450 X  $10^6$  cellules CART (n = 54).



Ces résultats suggèrent une plus grande efficacité de l'ide-cel par rapport aux thérapies standards. En effet, les résultats sur le taux de réponse objective, la survie sans progression et la survie globale sont en faveur de l'ide-cel. Les résultats obtenus avec la dose de 450 X 10<sup>6</sup> cellules CAR-T semblent supérieurs, notamment pour la survie globale (médiane non atteinte). Cependant, ils sont empreints d'une grande incertitude du fait qu'ils proviennent d'une comparaison indirecte non ancrée. De plus, ceux spécifiques à la population ayant reçu la dose de 450 X 10<sup>6</sup> cellules CAR-T doivent être interprétés avec davantage de prudence, car il y a particulièrement peu de patients inclus dans cette analyse. En général, les résultats de cette comparaison indirecte semblent néanmoins plausibles.

## Deuxième comparaison indirecte

Cette comparaison indirecte non ancrée (Jagannath) a été réalisée à l'aide de données de vie réelles provenant de 190 patients atteints d'un myélome multiple récidivant ou réfractaire qui ont reçu au moins trois traitements (incluant un IMiD, un IP et un anticorps ciblant le CD38). Les mêmes paramètres que ceux de la comparaison précédente ont été évalués. La médiane de la durée de suivi est de 10,2 mois pour la cohorte historique (suivi maximum de 24 mois) et de 11,3 mois pour la cohorte de l'étude KarMMa (suivi maximum de 18,6 mois). L'innocuité n'a pas été comparée. La méthode du score de propension pondéré inversé tronqué a été utilisée pour ajuster les deux cohortes. Comme pour la première comparaison, plusieurs variables importantes n'ont pu être ajustées, telles que l'indice fonctionnel selon l'ECOG, le stade de la maladie et la présence de maladie extramédullaire.

Les résultats issus de cette comparaison vont dans le même sens que ceux de la comparaison précédente. En effet, comparés aux traitements standards, les résultats de chacun des paramètres évalués sont en faveur de l'ide-cel.

# Limites des deux comparaisons indirectes

De l'avis de l'INESSS, ces comparaisons comportent d'importantes limites et le niveau d'incertitude des résultats est extrêmement élevé. Parmi les principales limites, notons que les études incluses sont jugées de faible qualité méthodologique. De plus, il y a eu l'inclusion d'études dans lesquelles les patients ont reçu de nombreux traitements différents, ce qui accentue l'hétérogénéité des populations. Par ailleurs, n'étant pas ancrées par un comparateur commun, ces comparaisons indirectes reposent sur l'hypothèse selon laquelle tous les facteurs pronostiques et les modificateurs d'effet sont pris en compte par les ajustements, ce qui n'est pas le cas en raison du nombre important de données manquantes.

#### Conclusion

Bien que l'incertitude soit très importante, considérant les résultats de survie globale de l'étude KarMMa jugés cliniquement importants par les cliniciens et ceux des comparaisons indirectes, l'INESSS juge que l'ide-cel procure un bénéfice d'efficacité, mais dont l'ampleur ne peut être quantifiée en raison de la trop grande incertitude des comparaisons. Quant à l'innocuité, aucune conclusion ne peut être tirée sur ce paramètre, car celui-ci n'a pas été évalué.

## Perspective du patient

L'INESSS a reçu une lettre de l'organisme Myélome Canada au cours de l'évaluation de l'ide-cel. Les éléments mentionnés proviennent de cette correspondance.

Un sondage sur l'ide-cel a été réalisé en ligne par Myélome Canada, entre le 17 décembre 2020 et le 4 janvier 2021. Un total de 388 personnes atteintes d'un myélome, provenant de toutes les provinces du Canada, y ont répondu : 161 (41,5 %) étaient admissibles à une thérapie CAR-T et 14 (3,6 %) en avaient déjà reçu une, dont deux personnes qui ont été traitées au Québec. Ces patients ont reçu une thérapie CAR-T durant les 24 mois précédant le sondage, dont une avec l'ide-cel. La majorité des répondants sont d'avis qu'il est important que les traitements nouvellement offerts contribuent à améliorer leur qualité de vie et entraînent moins d'effets indésirables que ceux déjà existants. Les effets indésirables qu'ils veulent éviter le plus sont ceux qui affectent les capacités cognitives et physiques.

En ce qui concerne les attentes spécifiques au traitement CAR-T, les répondants espèrent qu'il leur entraîne moins d'effets indésirables, un meilleur contrôle de la maladie, une rémission prolongée ou totale, une meilleure qualité de vie et une meilleure santé générale. Parmi les six répondants qui ont reçu un traitement CAR-T, cinq ont trouvé leur traitement efficace ou extrêmement efficace et un patient a déclaré que son traitement n'avait pas été efficace. Trois personnes ont mentionné être en rémission; une autre précise qu'elle n'a pas obtenu la réponse profonde à laquelle elle s'attendait. Tous ont jugé les effets indésirables de plutôt tolérables à très tolérables, notamment pour la neutropénie et la diminution des capacités cognitives, qui ont été qualifiées d'extrêmement tolérables. Le traitement a amélioré la perspective de santé à long terme de toutes les personnes traitées. Deux d'entre elles soulignent néanmoins la longueur de la durée d'hospitalisation obligatoire de deux semaines.

En conclusion, les résultats du sondage indiquent que la thérapie CAR-T semble représenter une option à envisager pour environ un tiers des répondants. Néanmoins, 42 % des personnes restent indécises sur ce choix de traitement. Les attentes des patients semblent élevées et concentrées sur les avantages escomptés (entre autres, rémission prolongée ou totale). Les patients qui ont reçu un traitement avec un CAR-T semblent dans l'ensemble avoir vécu une bonne expérience de soins. La moitié d'entre eux indique être en rémission; pour l'autre moitié, les patients ont commencé un nouveau traitement à la suite de la récidive de leur maladie.

## Perspective du clinicien

Au cours de l'évaluation de l'ide-cel, l'INESSS a reçu une lettre d'oncologues faisant partie du Groupe des maladies plasmocytaires du Québec (GMPQ). Les éléments mentionnés proviennent de cette lettre ainsi que de l'opinion des cliniciens que l'Institut a consultés.

#### Lettre reçue

Les cliniciens énoncent les avantages qu'ils perçoivent de ce nouveau traitement. Globalement, ils font état du véritable défi que représente le traitement du myélome multiple récidivant et réfractaire chez des patients ayant été exposés aux trois principales classes de médicaments (IP, IMiD, anti-CD38) disponibles au Québec, avec des approches thérapeutiques très limitées et peu efficaces. En conséquence, ils mentionnent un très grand besoin de santé non comblé. Selon eux, les thérapies cellulaires et, en particulier les traitements de type CAR-T, offrent un nouvel espoir thérapeutique. Tous sont d'avis que les résultats obtenus avec l'ide-cel, jusqu'à présent, sont très impressionnants, considérant que les patients auxquels ce traitement serait proposé auraient une espérance de vie réduite à moins d'un an avec les traitements actuels. De plus, son administration en une seule dose lui procure un avantage indéniable. Toutefois, en raison de l'importante toxicité de l'ide-cel, ils estiment qu'il devrait être réservé aux patients en bon état général de santé et sans trop de comorbidités (en particulier sans cytopénie majeure préalable ni atteinte sévère de la fonction rénale). Ces cliniciens sont d'avis que l'ide-cel devrait être administré le plus rapidement possible après l'exposition à un IMiD, un IP et un anti-CD38, soit potentiellement en troisième intention de traitement. Enfin, ils plaident pour une implantation rapide de cette nouvelle approche thérapeutique, étant convaincus que la survie globale des patients québécois atteints d'un myélome multiple récidivant et réfractaire pourra être nettement améliorée une fois qu'elle sera disponible.

## Opinions des cliniciens consultés

Le myélome multiple est, à quelques exceptions près, une maladie incurable. Bien que celle-ci réponde généralement très bien et fréquemment de façon durable aux traitements de première intention, les cliniciens soulignent que la maladie récidive inévitablement et qu'à chacune de ces rechutes, elle devient de plus en plus réfractaire et difficile à traiter. Au Québec, les patients qui ont reçu antérieurement la lénalidomide et le bortézomib et qui y sont réfractaires ou intolérants, et qui ont de plus été exposés au daratumumab ont peu d'options de traitements. Dans la plupart des cas, ils se voient offrir les associations Pd ou Kd. Ces bithérapies ont toutefois une efficacité généralement moindre que les trithérapies et, à ce stade de la maladie, elles ne permettent de prolonger la vie des patients que de quelques mois tout au plus. Par ailleurs, aucun traitement avéré efficace n'est disponible au Québec pour ceux dont la maladie est réfractaire aux trois principales classes de médicaments (IP, IMiD, anti-CD38). Aussi d'autres options thérapeutiques sont-elles nécessaires.

Les cliniciens conviennent que les données appuyant l'usage de l'ide-cel chez les patients atteints d'un myélome multiple récidivant et réfractaire ayant déjà reçu au moins trois traitements proviennent d'études de faible qualité méthodologique. Néanmoins, ils sont d'avis que leurs résultats plaident en faveur d'une efficacité supérieure à celle attendue chez des patients à ce stade de la maladie. De fait, les données examinées montrent que l'ide-cel induit une réponse tumorale objective chez un nombre de patients qu'ils jugent cliniquement important et que cette réponse est profonde (complète ou mieux) chez un pourcentage impressionnant à ce stade de la maladie. En outre, elle survient rapidement et elle semble durable. Ils admettent toutefois que l'ampleur du bénéfice, notamment en ce qui concerne la survie sans progression et la survie globale, ne peut être quantifiée en l'absence d'un comparateur. De plus, ils demeurent prudents quant à la capacité de ce traitement d'induire une rémission prolongée aux patients. Si cela s'avère, ils sont plutôt d'avis que ce sera chez une minorité de patients. Bien qu'ils mentionnent que le profil d'innocuité de l'ide-cel est plutôt similaire à celui observé en clinique avec les CAR-T anti-CD19, soit des cytopénies, des SRC et des neurotoxicités, les cliniciens sont d'avis que ce traitement a un potentiel de toxicité très sévère, et que, pour cette raison, il devrait être réservé à des patients présentant un bon état de santé global et peu de comorbidités, comme ceux de l'étude KarMMa. Pour ces patients, ils jugent la toxicité acceptable. Les perfusions de lymphocytes CAR-T sont effectuées dans des centres spécialisés et l'expérience acquise par les cliniciens dans les deux dernières années leur permet de mieux gérer les effets indésirables notamment en intervenant plus précocement, ce qui permet de prévenir des séjours hospitaliers compliqués.

Selon les cliniciens, l'option de retraitement telle que permise dans l'étude KarMMa demeure hautement expérimentale et sa pertinence est mise en doute étant donné les modestes résultats obtenus. Ils sont d'avis que des études supplémentaires sont nécessaires avant de se positionner sur le retraitement. Par ailleurs, ils pensent que Santé Canada a décidé d'inclure dans l'indication octroyée à l'ide-cel une mention indiquant que la maladie doit être réfractaire au dernier traitement administré, afin d'éviter qu'un patient ne soit exposé qu'à un cycle ou deux d'un IMiD, d'un IP ou d'un anticorps ciblant le CD38 pour avoir accès plus rapidement à une thérapie CAR-T. Ils sont en accord avec cette mention, mais ils spécifient qu'il ne devrait pas être demandé dans l'indication reconnue que la maladie soit réfractaire aux trois classes de médicaments.

Les cliniciens sont d'avis que si l'ide-cel est inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements*, il serait probablement offert à tous les patients en quatrième intention ou plus dont l'état de santé leur permettrait de le recevoir. À terme toutefois, il deviendrait le traitement de quatrième intention privilégié chez cette sous-population de patients atteints d'un myélome multiple récidivant et réfractaire.

# 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 :

- Le myélome multiple récidivant ou réfractaire est une maladie incurable, avec un sombre pronostic en quatrième intention de traitement ou plus.
- Les options thérapeutiques disponibles après l'utilisation d'un immunomodulateur (IMiD), d'un inhibiteur du protéasome (IP) et d'un anticorps ciblant le CD38 sont peu nombreuses, et celles qui sont efficaces sont rares. Il y a un besoin non comblé important à ce stade de la maladie.

- L'ide-cel est une immunothérapie personnalisée qui consiste en la modification génique des lymphocytes T d'un patient pour qu'ils ciblent l'antigène de maturation des lymphocytes B (BCMA), exprimé à la surface des cellules saines et cancéreuses.
- Le processus de fabrication aux États-Unis est de quatre à cinq semaines, période pendant laquelle les patients sont susceptibles de recevoir d'autres traitements pour limiter la progression de la maladie. Néanmoins, des échecs de fabrication et des complications peuvent survenir et empêcher l'administration de la thérapie.
- L'ensemble des résultats d'efficacité et d'innocuité repose principalement sur une étude (KarMMa) dont le devis est de faible qualité méthodologique.
- Les résultats de cette étude indiquent que l'ide-cel entraîne un taux de réponse tumorale objective de 73 % et une survie médiane globale d'environ deux ans.
- En l'absence d'un groupe comparateur dans l'étude KarMMa, l'ampleur de l'effet ne peut être convenablement appréciée par rapport aux traitements usuels. Par ailleurs, les comparaisons indirectes réalisées semblent montrer que l'ide-cel est plus efficace que les traitements actuellement administrés en quatrième intention ou plus, mais l'ampleur du bénéfice est très incertaine.
- Le profil d'innocuité comporte des effets indésirables fréquents, dont plusieurs sont jugés graves. Cependant, ceux-ci surviennent généralement à court ou moyen terme après le traitement unique et les cliniciens expérimentés sont généralement capables de les prendre en charge.
- Une très grande incertitude demeure sur le maintien à long terme des bénéfices cliniques observés.
- En raison des nombreuses limites associées à l'analyse des données de qualité de vie, aucune conclusion fiable sur l'effet de l'ide-cel sur ce paramètre ne peut être tirée.
- Les données d'un récent sondage sur l'ide-cel réalisé par Myélome Canada indiquent que le traitement par un CAR-T serait une option à envisager pour environ un tiers des répondants. Néanmoins, plus de 40 % des répondants restent indécis sur ce choix de traitement. Les attentes des patients semblent élevées et concentrées sur les avantages escomptés (entre autres, rémission prolongée ou totale).

#### Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO pouvant exercer leur droit de vote reconnaissent majoritairement, bien que des incertitudes persistent, le caractère prometteur de l'idécabtagène vicleucel (idecel) pour le traitement du myélome multiple récidivant et réfractaire, chez les patients ayant déjà reçu au moins trois intentions de traitements comprenant un immunomodulateur (IMiD), un inhibiteur du protéasome (IP) et un anticorps ciblant le CD38.

## Motifs de la position majoritaire

Bien que les principales données examinées proviennent d'une étude de faible qualité méthodologique (KarMMa), les résultats d'efficacité observés, notamment les taux de réponse tumorale objective et de réponse complète de même que la survie globale, sont jugés cliniquement importants et inattendus chez des patients rendus à un stade aussi avancé de la maladie. En conséquence, cela permet de reconnaître le caractère prometteur de l'idecel en quatrième intention de traitement ou plus. L'ampleur du bénéfice ne peut toutefois être appréciée adéquatement en l'absence de comparateur.

- Les résultats des comparaisons indirectes portent à croire que l'ide-cel aurait une efficacité supérieure à celle des traitements administrés de façon usuelle aux patients ayant reçu un IMID, un IP et un anticorps anti-CD38. L'ampleur du bénéfice est toutefois très incertaine.
- L'ide-cel a un potentiel de toxicité très important et peut provoquer des effets indésirables fréquents et graves. En conséquence, cette toxicité n'est pas jugée acceptable pour tous les patients à ce stade de la maladie. Néanmoins, pour des patients en bon état général de santé et sans trop de comorbidités, le ratio risques/bénéfices pourrait être acceptable. Cela repose sur la considération du pronostic sombre de la maladie et du fait que les effets indésirables semblent survenir principalement dans les premières semaines suivant la dose unique du traitement CAR-T, qu'ils sont connus puisque similaires à ceux observés avec les autres CAR-T remboursés (cytopénies, syndrome de relargage des cytokines et neurotoxicités) et qu'ils peuvent être pris en charge adéquatement grâce à l'expérience acquise par les cliniciens au cours des dernières années.
- L'ide-cel pourrait répondre à un besoin de santé important en quatrième intention de traitement ou plus du myélome multiple récidivant et réfractaire après l'usage d'un IMiD, d'un IP et d'un anticorps anti-CD38, chez des patients bien sélectionnés qui pourraient tolérer ce traitement en raison notamment de leur état de santé globale et du fait qu'ils ont peu de comorbidités.
- La poursuite du développement de la preuve relative à l'efficacité et l'innocuité à long terme de cette thérapie CAR-T en myélome multiple est jugée essentielle en raison des nombreuses incertitudes soulevées et du peu de recul quant aux données disponibles. Les résultats d'une étude de phase III réalisée sur des patients ayant reçu de deux à quatre traitements KarMMa-3, ainsi que des données de vie réelle, pourraient réduire ces incertitudes. Par ailleurs, cette thérapie CAR-T anti-BCMA, intervention certes innovante, est la première évaluée dans le contexte de cette condition médicale.

# Motifs de la position minoritaire

- L'ensemble des données d'efficacité examinées proviennent d'études de faible qualité méthodologique, sans traitement comparateur.
- Bien que les résultats d'efficacité, notamment les taux de réponse tumorale objective et de réponse complète, soient cliniquement intéressants à ce stade de la maladie, ils sont très incertains et l'ampleur de l'effet ne peut être quantifiée en l'absence de comparateur.
- Une étude de phase III comparative est réalisable à l'intention de traitement où l'ide-cel serait principalement administré (quatrième intention), puisqu'une telle étude est en cours de réalisation sur des patients ayant reçu de deux à quatre traitements (KarMMa-3).
- L'avantage présumé de survie globale issu des comparaisons indirectes est jugé extrêmement incertain
- La toxicité de ce traitement est très importante et ne doit pas être sous-estimée.
- Une très grande incertitude demeure sur le maintien à long terme des bénéfices cliniques observés dans l'étude KarMMa. Pour l'instant, rien n'indique que l'ide-cel puisse induire une rémission à long terme chez un certain nombre de patients.
- La faiblesse de la preuve, la faisabilité d'une étude comparative, l'importante incertitude quant à l'ampleur de l'effet, la toxicité très élevée et l'absence de preuve d'une rémission à long terme font qu'un ratio risques/bénéfices acceptable n'est pas démontré. Les données évaluées ne permettent pas d'affirmer que ce traitement pourrait combler le grand besoin

de santé à ce stade de la maladie. En conséquence, elles sont insuffisantes pour reconnaître le caractère prometteur de l'ide-cel.

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

Le prix soumis d'un sac de perfusion d'ide-cel de 10 à 100 ml, contenant un nombre ciblé de 450 x  $10^6$  cellules CAR-T (intervalle thérapeutique de  $275 \times 10^6$  à  $520 \times 10^6$  cellules CAR-T), est de \$\infty\$\$\$\$. L'ide-cel s'administre en une seule dose, par voie intraveineuse. À ce coût s'ajoutent ceux inhérents à son administration et à la prise en charge initiale du patient, notamment celui associé à la chimiothérapie de lymphodéplétion (920 \$) constituée de cyclophosphamide et de fludarabine. Le coût de l'ide-cel est supérieur à celui de ses comparateurs, soit des régimes à base de pomalidomide (environ 10 500 \$ par cycle standardisé de 28 jours), et des régimes à base de carfilzomib (environ 13 770 \$ le premier cycle de traitement standardisé de 28 jours et 17 480 \$ les subséquents). Ces traitements sont administrés jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. L'ensemble de ces coûts est calculé pour une personne d'un poids de 76 kg et d'une surface corporelle de 1,85 m². Les pertes en médicament sont aussi considérées.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a, entre autres, pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) de l'ide-cel par rapport à un ensemble de traitements utilisés chez des patients atteints de myélome multiple récidivant et réfractaire et qui ont préalablement reçu au moins un agent IMiD, un IP et un anticorps ciblant le CD38. Cette analyse :

- se base sur un modèle de survie cloisonnée à trois états de santé, soit la survie sans progression de la maladie, la survie après la progression de la maladie et le décès;
- porte sur un horizon temporel de 15 ans, à raison de cycles mensuels;
- s'appuie principalement sur les données d'efficacité et d'innocuité de l'étude KarMMa et des comparaisons indirectes précitées soumises par le fabricant. Les données de survie sont extrapolées sur l'ensemble de l'horizon temporel au moyen de distributions paramétriques;
- retient des valeurs d'utilité dérivées des données de qualité de vie obtenues aux questionnaires EQ-5D à cinq et à trois niveaux administrés, respectivement, au sein des études KarMMa (Delforge) et ELOQUENT-3 (Weisel 2018). Cette dernière a été réalisée chez des patients recevant des régimes à base de pomalidomide pour le traitement d'un myélome multiple récidivant et réfractaire et dont la maladie a progressé sous un agent IMiD et un IP;
- est réalisée selon la perspective sociétale, dans laquelle sont considérés les coûts directs d'acquisition (ide-cel, traitement de transition, chimiothérapie de lymphodéplétion et traitements comparateurs) et d'administration des médicaments, de prélèvement des lymphocytes (leucaphérèse), du suivi médical, de la prise en charge de la maladie et des effets indésirables (hospitalisation), ainsi que ceux des soins de fin de vie. Les coûts indirects en perte de productivité pour les patients et leurs proches aidants sont également considérés.

Selon le fabricant, le RCUI de l'ide-cel en comparaison de l'ensemble des traitements administrés à ce stade de la maladie est estimé à \$\infty\$ \$\parannée\$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité de vie (QALY gagné). Selon une approche probabiliste, ce RCUI est, en moyenne, estimé à \$\infty\$ \$\infty\$/QALY gagné, et varie, en moyenne, de \$\infty\$ à \$\infty\$/QALY gagné selon les scénarios réalisés. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 100 000\$/QALY gagné est de \$\infty\$%.

Selon l'INESSS, la qualité méthodologique de cette analyse est jugée adéquate. La structure du modèle pharmacoéconomique est acceptable, mais l'utilisation de cycles hebdomadaires aurait été préférable afin de préciser la considération des conséquences qui précèdent et suivent l'administration de l'ide-cel, et qui ont un impact sur les coûts ainsi que sur la qualité de vie des patients. De plus, bien que certaines hypothèses et valeurs alimentant le modèle soient bien documentées, elles comportent une part d'incertitude qui complique l'interprétation des résultats générés. Plus précisément, les intrants informant l'efficacité de l'ide-cel en comparaison des traitements pouvant être administrés à ce stade de la maladie sont dérivés des comparaisons indirectes précitées. Bien que l'INESSS juge plausible qu'un gain de survie sans progression et de survie globale puisse se dégager en faveur de ce dernier, l'ampleur exacte de ces gains ne peut être justement quantifiée. Suivant ces constats, l'INESSS s'est servi du modèle pharmacoéconomique afin de traduire, sous la forme de scénarios exploratoires, l'incertitude entourant notamment ces paramètres. Parmi les modifications apportées au modèle pharmacoéconomique, on compte les suivantes :

- Fréquence d'utilisation et coûts des traitements comparateurs: Le comparateur retenu par le fabricant correspond à un ensemble de traitements principalement composés des régimes à base de pomalidomide, de carfilzomib ou de bortézomib. Toutefois, selon les experts consultés, les régimes à base de bortézomib constituent un comparateur moins pertinent en contexte québécois à ce stade de la maladie, soit en quatrième ou cinquième intention. Également, ces experts ont affirmé que, dans une moindre mesure, les meilleurs soins de soutien peuvent constituer un comparateur pertinent. Ainsi, la fréquence d'utilisation des traitements comparateurs a été modifiée. En outre, le coût d'acquisition du carfilzomib a été ajusté afin de correspondre au coût en vigueur dans les centres hospitaliers québécois, c'est-à-dire ceux calculés à partir des prix tirés des contrats du centre d'acquisitions gouvernementales (CAG) pour les établissements de santé de la région de Montréal.
- Efficacité de l'ide-cel :
  - Les résultats cliniques spécifiques à la dose cible de 450 x 10<sup>6</sup> cellules CAR-T, retenue par le fabricant pour ses analyses, ne reposent pas sur les données ajustées tirées des comparaisons indirectes précitées. D'ailleurs, cette quantité de cellules CAR-T ne pourrait pas être atteinte chez l'ensemble des patients traités. L'INESSS a donc jugé plus approprié de considérer dans ses analyses les résultats groupés de l'ensemble des doses administrées dans l'étude KarMMa.
  - Les distributions paramétriques retenues par le fabricant pour extrapoler les données d'efficacité des traitements (survie sans progression et survie globale) semblent surestimer l'effet relatif de l'ide-cel à long terme. Afin d'améliorer la correspondance avec les données disponibles et en examinant celles de la mise à jour des données d'efficacité de l'étude KarMMa (Anderson, Oriol), une série de distributions alternatives a été retenue. Celles-ci, plus conservatrices, présument un risque de progression ou de décès plus important à long terme des patients traités par l'ide-cel. De ce fait, elles amoindrissent la différence d'effet attendue entre celui-ci et ses comparateurs. Précisons que les résultats de cette mise à jour n'étaient pas disponibles au moment de la réception de la demande d'inscription.
- Traitement en cas de non-admissibilité à l'ide-cel : En s'appuyant sur les résultats de l'étude KarMMa, le fabricant retient qu'environ 9 % des patients ne seront plus admissibles à l'ide-cel à la suite de leur leucaphérèse. Pour ces patients, le traitement comparateur serait administré sur une durée de mois. L'INESSS émet des réserves quant à cette durée, qui lui semble courte, comparativement à la survie sans progression moyenne modélisée pour le traitement comparateur.

- Des modifications ont donc été apportées afin qu'elle corresponde à cette dernière. L'INESSS reconnaît toutefois que le pronostic de cette sous-population de patients pourrait être différent de celui des patients admissibles à l'ide-cel et, par conséquent, les coûts pourraient être surestimés.
- Traitements subséquents: À partir des données de l'étude KarMMa, le fabricant estime que des patients recevront un traitement subséquent à la suite de leur progression après l'administration de l'ide-cel. Il émet l'hypothèse selon laquelle cette proportion est identique pour les patients qui progresseront avec le traitement comparateur. Cette estimation ne considère toutefois pas qu'une importante proportion de patients (35 %) n'avaient toujours pas progressé au moment de l'analyse. Par conséquent, une valeur plus élevée (50 %) a été retenue dans l'analyse de l'INESSS. Cette proportion, estimée à partir d'hypothèses et des données de l'étude KarMMa, rejoint l'avis des experts consultés. Ces derniers ont également remis en question l'hypothèse retenue par le fabricant, selon laquelle le traitement subséquent serait composé de cyclophosphamide et de dexaméthasone, lequel n'est que peu ou pas utilisé en pratique. L'INESSS considère plutôt que les traitements subséquents (cinquième intention ou plus) sont constitués de régimes à base de pomalidomide ou de carfilzomib. Leur durée a également été modifiée afin de correspondre, de manière conservatrice, à la survie sans progression observée pour le comparateur. Précisons toutefois qu'une importante attrition est présumée en cinquième intention.
- Valeurs d'utilité: Les valeurs utilisées dans l'analyse du fabricant n'ont pas été jugées adéquates, puisqu'elles proviennent de sources différentes pour l'ide-cel et le traitement comparateur. L'utilisation de valeurs d'utilité dérivées spécifiquement des questionnaires EQ-5D administrés au sein de l'étude KarMMa comporte également certains enjeux, notamment en raison de leur faible taux de complétion ainsi que du court suivi de l'étude. L'INESSS a ainsi privilégié l'utilisation de valeurs tirées de la documentation scientifique. Celles-ci concordent avec les valeurs d'utilité qui ont été retenues dans les évaluations antérieures de la pomalidomide (INESSS 2019, INESSS 2021) en troisième intention de traitement ou plus du myélome multiple récidivant et réfractaire. L'INESSS a préservé une hypothèse du fabricant accordant une préférence plus importante des patients pour un état de survie sans progression sans traitement, par rapport à ce même état en traitement. Bien que cette hypothèse soit plausible, elle demeure peu étayée par la documentation scientifique. Le retrait de cet incrément aurait un impact marginal sur les résultats.
- Utilisation des ressources de santé :
  - Le prix d'une journée d'hospitalisation (incluant les soins intensifs) a été modifié afin de correspondre au coût moyen journalier des établissements de santé universitaires où seront traités les patients recevant l'ide-cel (MSSS, 2021). Ce coût n'est toutefois pas spécifique à l'intervention étudiée pour laquelle il est, pour le moment, difficilement estimable et constitue une source d'imprécision.
  - Une durée d'hospitalisation légèrement plus élevée ( au lieu de jours d'hospitalisation) a été retenue en considérant des données de l'étude KarMMa. Cette durée englobe le suivi clinique initial lié à l'administration de l'ide-cel, ainsi que la prise en charge des effets indésirables graves, le cas échéant.

## Les limites suivantes ont été également relevées :

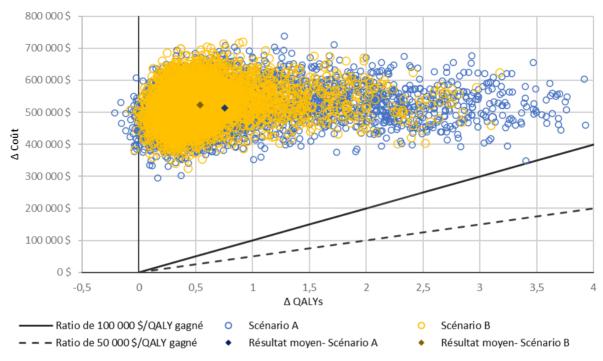
Dose: Faute de données cliniques comparatives valides spécifiques à la dose cible de 450 x 10<sup>6</sup> cellules CAR-T, l'analyse pharmacoéconomique ne peut porter exclusivement sur la dose

- recommandée par Santé Canada. Puisque les résultats sont numériquement supérieurs en termes de survie sans progression et de survie globale, les RCUI obtenus pourraient être surestimés.
- Validité externe: L'analyse pharmacoéconomique porte sur une population traitée en quatrième intention ou plus, alors qu'il est attendu, à terme, que l'intervention soit positionnée en quatrième intention de traitement. Cependant, d'après les données disponibles, notamment les données de la mise à jour de l'étude KarMMa (Anderson), cette limite n'aurait pas d'incidence sur les résultats estimés.
- Traitements de transition: Les données de l'étude KarMMa ont été utilisées afin d'estimer les coûts associés à ces traitements. Ils visent notamment à temporairement contrôler la maladie durant la période critique entre la leucaphérèse et l'administration de l'ide-cel. Les experts consultés sont toutefois d'avis que le type de traitements utilisés ainsi que la proportion de patients qui les recevront pourraient être différents en pratique. Puisque le type de traitements utilisés en pratique pourrait être moins coûteux et que la proportion de patients recevant ces traitements serait moins élevée, les coûts considérés au sein de l'analyse pharmacoéconomique pourraient être surestimés.

Pour traduire l'incertitude entourant un ensemble de paramètres, notamment l'efficacité relative des traitements et, donc, l'ampleur du gain de survie sans progression et de survie globale de l'ide-cel par rapport aux traitements comparateurs, l'INESSS a produit deux scénarios exploratoires. Ceux-ci intègrent les modifications précitées et ont été réalisés selon une approche probabiliste (5 000 itérations) :

- Scénario A: Ce scénario repose sur les données de la comparaison indirecte non ancrée (Jagannath) réalisée à l'aide de données de vie réelles. La série de distributions retenues pour extrapoler les données d'efficacité de l'ide-cel aboutit à une survie sans progression moyenne non actualisée de 14 mois et à une survie globale moyenne non actualisée de 35 mois. Le RCUI moyen est estimé à 675 135 \$/QALY gagné. Les RCUI aux 75<sup>e</sup> et 90<sup>e</sup> percentiles sont, respectivement, de 1,4 et 2,2 M\$/QALY gagné, ces derniers s'expliquant par une ampleur d'effet nettement moindre. Par ailleurs, la probabilité que son RCUI soit inférieur ou égal à 100 000 \$/QALY gagné est de 0 %.
- Scénario B: Ce scénario repose sur les données de la comparaison indirecte avec l'étude MAMMOTH. La série de distributions retenues pour extrapoler les données d'efficacité de l'ide-cel aboutit à une survie sans progression moyenne non actualisée de 13 mois et à une survie globale moyenne non actualisée de 28 mois. Le RCUI moyen est estimé à 956 378 \$/QALY gagné. Les RCUI aux 75° et 90° percentiles sont, respectivement, de 1,5 et 2,2 M\$/QALY gagné, ces derniers s'expliquant aussi par une ampleur d'effet nettement moindre. Par ailleurs, la probabilité que son RCUI soit inférieur ou égal à 100 000 \$/QALY gagné est de 0 %.





Il ressort globalement de ces scénarios exploratoires que l'ide-cel ne serait pas une option efficiente comparativement à l'ensemble de traitements pouvant être administrés à ce stade de la maladie. Notons, toutefois, qu'en raison des nombreuses sources d'incertitudes, les RCUI estimés constituent des mesures imparfaites de l'efficience. En effet, faute de données d'efficacité comparatives fiables, l'INESSS ne peut pas apprécier adéquatement l'efficience de l'ide-cel chez les patients adultes atteints de myélome multiple récidivant et réfractaire, et ayant reçu au moins un agent IMiD, un IP et un anticorps anti-CD38. Une baisse de prix de 94 % et de 86 % (scénario A) ou de 98 % et de 93 % (scénario B) permettrait d'atteindre des RCUI de 50 000 et 100 000 \$/QALY gagné, respectivement. Enfin, les résultats aux 75° et 90° percentiles ne peuvent être exclus, notamment, en raison de la pauvreté de la preuve clinique, et sont donc possiblement tout aussi plausibles que les résultats moyens générés.

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

#### Contexte de l'intervention et faisabilité

Sur le plan de la capacité organisationnelle du système à administrer cette thérapie, plusieurs éléments sont à considérer.

Les centres doivent être autorisés par le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) et certifiés par le fabricant. Actuellement, trois centres ont été autorisés à administrer les thérapies CAR-T chez les adultes, soit le Centre hospitalier universitaire de Québec, l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont et le Centre universitaire de santé McGill. La multiplication des modalités de certification des fabricants, le cas échéant, pourrait créer une lourdeur administrative supplémentaire pour les centres désignés. Une harmonisation des processus serait souhaitable.

- Afin de recevoir le traitement, les patients admissibles doivent se soumettre à une phase de prétraitement comprenant notamment une leucaphérèse ainsi que l'administration d'une chimiothérapie de lymphodéplétion. Les ressources requises pour cette phase comprennent le temps infirmier, la supervision par un médecin ainsi que les analyses sanguines.
- L'administration de l'ide-cel requiert une grande expertise, notamment pour la gestion des effets indésirables (syndrome de relargage des cytokines et événements de neurotoxicité sévères) qui peuvent parfois entraîner une prise en charge à l'unité des soins intensifs. La durée moyenne d'hospitalisation suivant l'administration du traitement observée dans l'étude KarMMa est de jours, dont à l'unité des soins intensifs. L'utilisation de thérapies telles que le tocilizumab et les immunoglobulines, est nécessaire afin de traiter certains effets indésirables de l'ide-cel. Les coûts relatifs à chacune des précédentes étapes de traitement sont détaillés dans le tableau cidessous.
- Il est nécessaire de former les équipes cliniques qui donnent le traitement, mais aussi celles de l'unité des soins intensifs et de l'urgence.
- Il est possible d'anticiper une augmentation du nombre de patients qui se voient offrir une thérapie CAR-T au Québec, étant donné l'augmentation du nombre d'indications reconnues pour ce type de traitement. Cependant, la pratique est très bien encadrée à cet égard. Pour tous les CAR-T, les cas potentiellement admissibles sont présentés à un Comité des tumeurs. Un vote unanime est requis pour qu'un patient puisse recevoir un traitement CAR-T. En revanche, il serait possible d'observer un afflux de patients provenant des autres provinces qui n'offrent pas ce traitement. Cela ajouterait une pression supplémentaire sur le système de santé québécois.
- La toxicité de l'ide-cel est grande, mais elle est aigüe et se concentre sur les huit premières semaines suivant la perfusion du CAR-T. Il est donc exigé des patients qu'ils demeurent pendant un mois à proximité du centre hospitalier où ils ont reçu le traitement. Cela permet de surveiller étroitement les patients et d'intervenir rapidement en cas de complications. Cependant, cela impose un fardeau financier aux patients qui habitent loin des centres spécialisés en CAR-T.

## Coût moyen associé à l'usage de l'ide-cel pour un patient

Principale étape	Coût
Prétraitement	
Leucaphérèse <sup>a</sup>	1 140 \$
Traitements de transition <sup>b</sup>	9 624 \$
Chimiothérapie de lymphodéplétion <sup>c</sup>	949 \$
Coût d'acquisition de l'ide-cel	\$
Hospitalisation associée à l'ide-cel <sup>d</sup>	23 848 \$
Total	\$

Ide-cel: Idécabtagène vicleucel.

- a Coût moyen calculé en considérant que 9 % des patients ayant subi la leucaphérèse ne recevraient pas l'ide-cel (étude KarMMa, Anderson 2021, Munshi 2021, Oriol 2021).
- b Coût estimé en considérant que 100 % des patients recevraient des traitements de transition (régimes à base de pomalidomide ou de carfilzomib) préalablement à l'administration de l'ide-cel. Selon les experts consultés, il est possible que cette proportion soit inférieure en pratique. Par conséquent, les coûts pourraient être surestimés.
- c Elle est constituée de fludarabine et de cyclophosphamide, administrées par voie intraveineuse en clinique externe. Le coût moyen a été calculé en considérant que 3 % des patients ayant reçu cette chimiothérapie ne recevraient pas l'idecel (étude KarMMa : Anderson, Munshi, Oriol).
- d Ce coût englobe le suivi clinique initial ainsi que la gestion des effets indésirables graves telle que la prise en charge du syndrome de relargage des cytokines et de la neurotoxicité. Il est estimé à partir de la durée moyenne d'hospitalisation observée dans l'étude KarMMa, soit jours dont à l'unité des soins intensifs.

#### **Considérations éthiques**

Différents enjeux éthiques et sociaux liés au contexte de développement et d'évaluation des traitements de type CAR-T ont été relevés dans la littérature.

#### Événements indésirables graves et incertitudes

L'administration de l'ide-cel entraîne des effets indésirables graves dont certains sont potentiellement mortels (cytopénie prolongée, syndrome de relargage des cytokines, neurotoxicité). Ces événements peuvent être difficilement supportés par les populations fragilisées par les traitements antérieurs (Kanesvaran 2018), et ce, pour une efficacité non garantie, affectant potentiellement la qualité en fin de vie des patients. La gravité de l'impasse thérapeutique et le sombre pronostic des patients admissibles au traitement pourraient néanmoins rendre plus acceptables les effets indésirables et les incertitudes liés à la thérapie.

#### Prise de décision volontaire et éclairée

Les patients admissibles au traitement par l'ide-cel pourraient avoir une compréhension incomplète du traitement et de ses implications (Madden 2018, Dominici 2016) ainsi que des attentes irréalistes, en partie véhiculées par les médias (Bach 2017, Madden, Zheng 2018). Il appartient donc aux intervenants, aux groupes scientifiques et aux associations de patients d'être une source d'informations précises quant aux avantages potentiels, aux incertitudes et aux risques de la thérapie (Dominici). En effet, dans le cadre de la réception d'une nouvelle technologie comme le CAR-T, la transmission de l'ensemble des éléments incluant les avantages potentiels, les risques et les incertitudes, ainsi que certaines informations sur le contexte de la thérapie elle-même (telle que l'utilisation des cellules pour d'autres fins si cela est prévu) est essentielle à la prise de décision volontaire et éclairée du patient, et au respect de son autonomie (Imbach, Mahadeo 2018, McConville 2017). Cela est d'autant plus important pour l'ide-cel, puisque ses bénéfices à long terme semblent modestes. Un dialogue ouvert devrait ainsi être instauré entre le patient et son médecin, sans a priori d'un côté comme de l'autre (Aiyebusi 2020).

#### Accessibilité variable

Un autre enjeu concerne les contraintes d'ordres géographique, financier et organisationnel non négligeables pour le patient et ses proches, que l'administration de bien des traitements spécialisés, mais également du traitement CAR-T implique (Maschke 2017). En premier lieu, le nombre limité de centres pouvant administrer l'ide-cel peut compliquer l'accès au traitement pour certains patients ne demeurant pas à proximité. Il faut, entre autres, considérer que certains patients et leurs proches devront voyager pour recevoir la thérapie, mais également qu'il sera exigé d'eux qu'ils restent près du centre de traitement pendant au moins quatre semaines suivant l'infusion des cellules CAR-T. En deuxième lieu, les dépenses associées à cette situation peuvent rendre l'accès au traitement plus contraignant, ce qui favorise les populations plus aisées ou celles vivant à proximité d'un centre (Imbach). Enfin, l'administration du traitement en temps voulu pourrait être compromise, en raison des risques pouvant survenir lors des étapes de production et de transport des cellules CAR-T. Le délai d'administration du CAR-T est long et des dégradations de l'état de santé empêchant les patients de recevoir le traitement, voire des décès, pourraient être observées pendant cette période.

# Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement de l'ide-cel pour les patients atteints d'un myélome multiple récidivant et réfractaire et ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, y compris un agent IMiD, un IP et un anticorps anti-CD38. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

# Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS (valeurs alternatives)
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Prévalence du myélome multiple au Québec (par 100 000 personnes) (sur 3 ans)	9,4, 9,8 et 10,3	9,4, 9,8 et 10,3
Proportion des cas prévalents âgés de 20 à 79 ans	%	79 %ª
Proportion de ces cas prévalents, admissibles à recevoir un traitement de 4 <sup>e</sup> intention ou plus	%	17 % (30,1 %)
Proportion de ces cas qui ne participent pas à un essai clinique	%	s. o.
Proportion de ces cas prévalents admissibles à une thérapie CAR-T	%	60 % <sup>b</sup> (± 20 %)
Proportion de ces cas prévalents qui ont reçu au moins un agent IMiD, un IP et un anticorps ciblant le CD38 (sur 3 ans)  Admissibles à un traitement de 4e intention Admissibles à un traitement de 5e intention ou plus	et % , et %	60, 75 et 90 % 60, 75 et 90 %
Nombre de patients admissibles au traitement (sur 3 ans)	, et	65, 82 et 91 <sup>c</sup>
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		I.
Parts de marché de l'ide-cel (sur 3 ans)	, <b>e</b> t <b>%</b>	40, 50 et 60 % (± 15 %)
Provenance de ses parts de marché	Régimes à base de pomalidomide ou de carfilzomib ( %) et autre ( %)	Régimes à base de pomalidomide ou de carfilzomib ( %), proportionnellement à leur usage, et meilleurs soins de soutien ( %)
COÛT DES TRAITEMENTS		
Coût moyen de traitement par patient Ide-cel Régimes à base de pomalidomide ou de carfilzomib Autres	\$ <sup>d</sup> \$ \$	\$ <sup>d</sup> 78 882 \$ <sup>e</sup> s. o.
Traitements subséquents	Considérés	Considérés

CAR-T : Cellules T à récepteur antigénique chimérique; Ide-cel : Idécabtagène vicleucel; IMiD : Immunomodulateur; IP : Inhibiteur du protéasome; s. o. : Sans objet.

- a Selon les experts consultés, il est peu probable que des patients âgés de plus de 79 ans soient admissibles au traitement, étant donné que celui-ci nécessite un bon état physique général.
- b Cette estimation tient compte des patients ayant maintenu un état physique général permettant le traitement par une thérapie CAR-T (notamment un ECOG de 0 ou 1, ainsi qu'une bonne fonction rénale, hépatique et cardiaque) et de ceux n'ayant pas précédemment reçu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.
- c À partir d'une approche alternative reposant indirectement sur les données de facturation de la pomalidomide, le nombre de patients admissibles au traitement est estimé à 69 (53 à 77) par année, lorsque le taux de couverture du régime public d'assurance médicaments est supposé à 60 % (52 et 86 %). Cette approche présume également une proportion de patients âgés de 20 à 79 ans de 74 %, une proportion de patients admissibles à une thérapie CAR-T de 60 % ainsi qu'une proportion de patients traités qui reçoit un régime à base de carfilzomib de 25 %.
- d Ce coût inclut aussi celui de la chimiothérapie de lymphodéplétion (constituée de fludarabine et cyclophosphamide).
- e Le calcul de ce coût repose sur les durées moyennes de traitement estimées à partir des analyses pharmacoéconomiques effectuées par l'INESSS.

Selon le fabricant, le traitement de patients au cours des trois premières années suivant l'inscription de l'ide-cel entraînerait un impact budgétaire net d'environ \$\infty\$ \$ sur le budget des établissements de santé.

Selon l'INESSS, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. En effet, l'approche épidémiologique et les principales références sont bien documentées. Bien que, dans l'ensemble, les hypothèses aient été jugées plausibles, certaines ont été modifiées. Les modifications ayant le plus d'effet sur les résultats sont les suivantes :

- Nombre de patients à traiter :
  - Proportion des cas admissibles à un traitement de quatrième intention ou plus : Celle-ci a été jugée surestimée par l'INESSS. En effet, elle repose sur une modélisation réalisée en contexte américain et considère l'ensemble des intentions de traitement subséquentes à la troisième, soit de la quatrième à la dix-septième. Or, comme le soulèvent les experts consultés, l'ide-cel cible principalement les patients admissibles à un traitement de quatrième ou cinquième intention. Cette proportion a donc été diminuée afin de refléter la sous-population de patients les plus à même de recevoir le traitement, dont la toxicité est jugée importante. Étant donné l'incertitude entourant ce paramètre, des valeurs alternatives ont été utilisées en analyses de sensibilité.
  - Proportions de ces cas prévalents qui ont reçu au moins un agent IMiD, un IP et un anticorps ciblant le CD38 : Ces proportions ont été jugées sous-estimées par les experts consultés. En effet, ceux-ci sont d'avis qu'une majorité de patients atteints de myélome multiple a été exposée à ces trois classes de médicaments, puisque le daratumumab en association avec le lénalidomide (DRd) et en association avec le bortézomib (DVd) est disponible depuis plus de trois ans. Ainsi, l'INESSS retient des proportions à l'année 1 plus élevées que celles considérées par le fabricant.

L'effet combiné de ces modifications augmente le nombre de personnes à traiter sur trois ans, comparativement à l'analyse du fabricant.

- Marché et traitements comparateurs : Selon le fabricant, les traitements utilisés en pratique à ce stade de la maladie sont principalement des régimes à base de pomalidomide, de carfilzomib et de bortézomib. Toutefois, selon les experts consultés, les régimes à base de bortézomib ne sont pas actuellement utilisés. De plus, ils sont d'avis que les régimes à base de pomalidomide sont ceux les plus fréquemment utilisés, et détiendraient environ 65 % des parts de marché des traitements administrés à ce stade de la maladie; les régimes à base de carfilzomib auraient, quant à eux, environ 20 % des parts de marché. Selon les experts consultés, une faible proportion des patients n'aurait pas de traitement actif (meilleurs soins de soutien) ou participerait à des essais cliniques. Ces modifications ont pour effet d'augmenter les estimations budgétaires.
- Parts de marché de l'ide-cel (sur trois ans): Le fabricant estime que ses parts de marché, parmi les patients atteints de myélome multiple récidivant et réfractaire et ayant reçu au moins trois traitements antérieurs dont un agent IMiD, un IP et un anticorps ciblant le CD38, seraient de de de de marché proposées durant semblent sous-estimées. Selon les experts, les parts de marché proposées durant semblent sous-estimées. En effet, ils mentionnent que les procédures entourant ce type de thérapie sont déjà bien établies dans les centres désignés, ce qui facilite l'accès au traitement. Toutefois, les événements indésirables graves liés à la thérapie ainsi que les contraintes géographiques et financières, limitant l'accès pour certains patients, soulèveraient des considérations quant à l'équilibre risques/bénéfices de l'intervention et pourrait mener à ce qu'une

proportion de patients fasse le choix éclairé de ne pas opter pour cette dernière. Les parts de marché retenues par le fabricant ont donc été jugées surestimées. Les modifications apportées ont pour effet d'augmenter le nombre attendu de patients qui recevront l'ide-cel.

Coût moyen des traitements: L'INESSS a estimé le coût moyen du traitement comparateur (régimes à base de pomalidomide et de carfilzomib) à partir des données de survie sans progression tirées du modèle pharmacoéconomique intégrant les modifications précitées. De fait, le coût moyen calculé à partir des coûts non actualisés estimés dans les deux scénarios exploratoires réalisés a été utilisé. Cette modification diminue les estimations budgétaires.

Cette analyse comporte par ailleurs une limite. En effet, il a été supposé que l'ensemble des patients admissibles au traitement pendant une année le seront au premier jour de l'année. Bien que cette hypothèse soit optimiste, il est attendu que l'intégration graduelle des patients au cours des trois années projetées dans l'analyse aurait une faible incidence sur les résultats, notamment en raison de la courte durée de l'ide-cel et de celui des traitements comparateurs. L'INESSS reconnaît néanmoins que l'impact budgétaire net puisse être sous-estimé.

Impacts budgétaires de l'inscription d'Abecma<sup>MC</sup> sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement des patients atteints d'un myélome multiple récidivant ou réfractaire et ayant reçu un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome ainsi qu'un agent ciblant le CD38 (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements	\$	\$	\$	\$ª
Nombre de personnes	26	41	54	121
IMPACT NET				
Établissements	\$	\$	\$	\$
RAMQ	\$	\$	\$	\$
Total	\$	\$	\$	\$
Autres coûts sur le système de soins de santé <sup>b</sup>	892 612 \$ 1 409 610 \$ 1 880 651 \$		4 182 873 \$	
A 1 1 11111111111111111111111111111111	Sur 3 ans, coûts les plus faibles <sup>c</sup>			\$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus élevés <sup>d</sup>			\$

Ide-cel: Idécabtagène vicleucel.

- a Ce coût inclut aussi celui de la chimiothérapie de lymphodéplétion (constituée de fludarabine et cyclophosphamide). Lorsque seul celui de l'ide-cel est retenu, des coûts de \$\frac{1}{2}\$ \$\sur 3\$ ans sont attendus.
- b Ces coûts incluent ceux associés à la leucaphérèse, aux traitements de transition (régimes à base de pomalidomide ou de carfilzomib), aux frais d'hospitalisation ainsi qu'à la gestion des effets indésirables graves (syndrome de relargage des cytokines et neurotoxicité).
- c Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une réduction relative des prises de parts de marché de 15 % de l'idecel (34, 43 et 51 % sur 3 ans).
- d Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation relative des prises de parts de marché de 15 % l'idecel (46, 52 et 69 % sur 3 ans) et d'une proportion des cas prévalents de myélome multiple, âgés de 20 à 79 ans, admissibles à un traitement de 4e intention ou plus de 30 % (au lieu de 17 %).

Selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts d'environ \$\ \\$ pourraient s'ajouter au budget des établissements de santé au cours des trois premières années suivant l'inscription de l'ide-cel, selon la perspective qui ne prend en compte que le coût des médicaments. Ces estimations se basent sur

l'hypothèse selon laquelle 121 patients recevraient l'ide-cel au cours de cette période. L'administration de la thérapie CAR-T engendre également d'autres coûts sur le système de soins de santé, non négligeables et non compris dans la perspective médicaments de la présente analyse, dont les frais d'hospitalisation, de leucaphérèse, de traitements de transition et de gestion des effets indésirables (syndrome de relargage des cytokines et neurotoxicité). Ces coûts sont estimés à environ 4,2 M\$ sur 3 ans.

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

L'inscription de l'ide-cel, dont le coût de traitement individuel est très élevé, représente un coût d'opportunité annuel moyen important pour le système de santé québécois estimé à \$\infty\$ \$ pour le traitement de 40 personnes. Afin de mettre en perspective ces coûts et ce qu'ils représentent, voici quelques exemples comparatifs de coûts en soins de santé. Dans un contexte de ressources limitées, ce coût pourrait représenter des sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer afin de permettre l'inscription du médicament. Les établissements de santé ont l'obligation d'atteindre l'équilibre budgétaire. Le remboursement de ce médicament leur imposerait un fardeau économique supplémentaire, assumé par un nombre restreint de centres désignés.

# Coût d'opportunité lié à l'inscription d'Abecma<sup>MC</sup> – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de \$\frac{1}{2}\$\$\$

Coûts en médicament				
Coûts en soins de santé				
Équivalent en nombre d'heures de soins infirmiers à domicile	83 \$/heure	heures		
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	74 736 \$/place	places		
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	75 000 \$/lit	lits		
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	241 \$/jour	jours		

Rappelons que le coût de l'ide-cel s'inscrit à la suite d'une séquence de thérapies comportant d'importants coûts, dont le remboursement est majoritairement assumé par le système public de santé, notamment une greffe de cellules souches hématopoïétiques, une thérapie à base de lénalidomide ainsi qu'une trithérapie à base de daratumumab.

#### 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

Les options de traitement efficaces en quatrième intention ou plus du myélome multiple récidivant et réfractaire sont limitées. En conséquence, il existe un grand besoin de santé.

- L'ensemble des résultats d'efficacité et d'innocuité repose principalement sur une étude de faible qualité et présentant des limites méthodologiques importantes. Ses résultats indiquent que l'idecel entraîne un taux de réponse élevé et une survie médiane globale d'environ deux ans.
- Le profil d'innocuité comporte des effets indésirables fréquents, dont plusieurs sont jugés graves. Cependant, ceux-ci surviennent généralement à court ou moyen terme après le traitement unique et les cliniciens expérimentés sont généralement capables de les prendre en charge.
- L'ide-cel semble plus efficace que les traitements actuellement administrés en quatrième intention ou plus, mais l'ampleur du bénéfice est très incertaine. Une très grande incertitude demeure quant au maintien à long terme des bénéfices cliniques observés dans l'étude KarMMa.
- Le ratio risques/bénéfices pourrait être acceptable pour les patients bien sélectionnés qui pourraient tolérer l'ide-cel.

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

- Le coût d'acquisition unique de l'ide-cel est de \$\infty\$, auquel s'ajoute notamment le coût de la chimiothérapie de lymphodéplétion, estimé à 920 \$\frac{1}{2}\$. Il est supérieur à celui des traitements utilisés à ce stade de la maladie, tels les régimes à base de pomalidomide (10 512 \$\frac{1}{2}\$ par cycle standardisé de 28 jours) ou à base de carfilzomib (13 777 à 17 483 \$\frac{1}{2}\$ par cycle standardisé de 28 jours), tous deux administrés jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable.
- En raison de l'importante incertitude entourant les données disponibles étayant l'efficacité relative de l'ide-cel par rapport aux traitements actuellement utilisés à ce stade de la maladie, l'INESSS considère que l'interprétation des résultats de l'analyse coût-utilité est hasardeuse. Une approche par scénarios exploratoires a ainsi été réalisée; il en ressort que le RCUI moyen pourrait être de 675 135 \$/QALY gagné (scénario A), ou de 965 378 \$/QALY gagné (scénario B). Bien que ces RCUI constituent des mesures imparfaites de l'efficience, seule une baisse de prix de 94 % et de 86 % (scénario A) ou de 98 % et de 93 % (scénario B) permettrait d'atteindre des RCUI de 50 000 et 100 000 \$/QALY gagné, respectivement.

# Conséquences sur la santé de la population et sur les composantes du système de santé

- Des coûts additionnels de \$\iiii \$\\$ pourraient s'ajouter au budget des établissements de santé dans les trois premières années suivant l'inscription de l'ide-cel. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 121 patients recevraient le traitement au cours de cette période. Cette incidence budgétaire serait assumée par un nombre restreint de centres désignés.
- L'administration de l'ide-cel engendre également d'autres coûts liés à la prise en charge initiale du patient sur le système de soins de santé, non négligeables, et non compris dans la perspective médicaments de la présente analyse d'impact budgétaire. Ces coûts sont estimés à environ 4,2 M\$ sur trois ans.
- Les patients admissibles à l'ide-cel auront été exposés à une séquence d'intentions de traitement dont les coûts sont fort importants.
- Considérant le manque d'options thérapeutiques efficaces à ce stade de la maladie et la grande vulnérabilité des patients et des proches, il est nécessaire de porter une attention particulière à la prise de décision volontaire et éclairée.
- Par ailleurs, l'accès à cette thérapie CAR-T serait limité actuellement à trois centres au Québec, ce qui peut entraîner des inégalités d'accès régionales et engendrer des conséquences pour le patient.
- Les patients traités doivent demeurer proches du centre de traitement pendant un mois afin de bénéficier d'une prise en charge rapide advenant d'éventuelles complications. Cela entraîne des

- frais pour les patients qui habitent à distance des centres spécialisés en CAR-T et une potentielle iniquité d'accès aux soins pour ceux pour lesquels le fardeau financier serait trop élevé.
- Bien que l'ide-cel ne serait administré qu'à un nombre assez limité de patients, le nombre croissant d'indications pour lesquelles un traitement CAR-T est remboursé entraînera indubitablement une pression à la hausse sur les ressources hospitalières.
- Le non-remboursement de l'ide-cel par les autres provinces limitrophes pourrait générer une pression additionnelle sur le système de santé du Québec.
- La multiplication des modalités de certification de chacun des fabricants de thérapies CAR-T pourrait créer une lourdeur administrative supplémentaire pour les centres désignés pour qu'ils deviennent certifiés. Le réseau a intérêt à ce que cette certification soit harmonisée.
- Les traitements CAR-T sont actuellement exclusivement administrés dans des centres désignés, par du personnel formé. Ainsi, les cliniciens jugent que ce constat est rassurant quant à la sélection des patients qui recevront le traitement et la gestion des effets indésirables. Une formation continue est cependant essentielle du fait du profil de toxicité propre à chaque CAR-T.

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

Les membres du CSEMI ayant exercé leur droit de vote sont unanimement d'avis de ne pas inscrire Abecma<sup>MC</sup> sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du myélome multiple récidivant et réfractaire chez les patients ayant précédemment reçu au moins trois intentions de traitement qui inclut un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps ciblant le CD38.

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

#### Motifs de la position unanime

- Les membres reconnaissent la gravité de la condition à ce stade de la maladie et l'importance du besoin non comblé.
- Les résultats rapportés avec l'idécabtagène vicleucel (ide-cel) permettent de reconnaître un caractère prometteur à ce traitement. En effet, son efficacité, notamment en termes de taux de réponse tumorale objective, de taux de réponse complète et de survie globale, est cliniquement importante et semble supérieure à celle observée avec les traitements usuels.
- Les membres soulignent que l'ampleur du bénéfice par rapport aux traitements actuels est très incertaine. Par ailleurs, il est mentionné que, contrairement à certaines thérapies de type CAR-T évaluées récemment, les données disponibles concernant l'ide-cel ne laissent pas présager une réponse durable à long terme, encore moins un potentiel curatif pour certains patients.
- La thérapie présente une toxicité aiguë importante qui nécessite une expertise de pointe ainsi qu'un suivi étroit en milieu hospitalier. Les impacts sur la gestion hospitalière sont jugés importants par les membres.
- Le prix de l'ide-cel et le coût de son administration sont très élevés. Selon les membres, les analyses pharmacoéconomiques exploratoires effectuées à partir de données comparatives tirées de deux sources différentes, mais qui ne permettent pas de quantifier avec précision ses bénéfices, suggèrent qu'il pourrait s'agir d'une stratégie de traitement d'une importante inefficience. Par ailleurs, ils notent, considérant ces données, qu'il est probable qu'aucune

- réduction de prix ne puisse rendre ce traitement efficient. Son coût ne peut donc être justifié par ses bénéfices présumés, notamment par rapport à des traitements qu'ils avaient trouvés non efficients par le passé (INESSS 2014, INESSS 2017).
- L'impact budgétaire net de l'inscription de l'ide-cel est jugé élevé par les membres, et ce, pour le traitement d'un faible nombre de patients. Le coût de la thérapie, qui s'inscrit dans un parcours de soins déjà très onéreux, remet en question la répartition équitable de ressources limitées au sein du système de santé.
- La poursuite du développement de la preuve relative à l'efficacité et l'innocuité à long terme de cette thérapie CAR-T en myélome multiple est jugée essentielle en raison des nombreuses incertitudes soulevées et du peu de recul quant aux données disponibles. Les résultats d'une étude de phase III réalisée sur des patients ayant reçu de deux à quatre traitements KarMMa-3, ainsi que des données de vie réelle, pourraient réduire ces incertitudes. Par ailleurs, cette thérapie CAR-T anti-BCMA, intervention certes innovante, est la première évaluée dans le contexte de cette condition médicale.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, l'INESSS considère que le remboursement de l'ide-cel pour le traitement du myélome multiple récidivant et réfractaire ne constitue pas une décision responsable, juste et équitable.

#### INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- À partir de la présente analyse, chaque baisse de 1 % du prix de l'ide-cel réduit l'impact budgétaire net total sur trois ans de \$\infty\$.
- Advenant une entente d'inscription pour l'ide-cel :
  - celle-ci devrait inclure le développement de la preuve relative à l'efficacité et l'innocuité à long terme de cette thérapie CAR-T, tels les résultats de l'étude KarMMa-3, ainsi que des données de vie réelle, afin que l'INESSS puisse procéder à une réévaluation à la lumière de ces nouvelles données.
  - l'indication reconnue proposée sur la Liste des médicaments Établissements pour le traitement de quatrième intention ou plus du myélome multiple récidivant et réfractaire serait la suivante :
    - pour le traitement de quatrième intention ou plus du myélome multiple récidivant et réfractaire, chez les personnes :
      - ayant déjà reçu un immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps ciblant la protéine CD38;
      - dont la maladie est réfractaire au dernier traitement reçu;
      - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.

L'autorisation est donnée pour une administration unique. Le retraitement à l'idécabtagène vicleucel ou par une autre immunothérapie par cellules T à récepteur antigénique chimérique n'est pas autorisé.

#### PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- Aiyegbusi, OL, Macpherson K, Elston L, et coll. Patient and public perspectives on cell and gene therapies: a systematic review. Nature Communication 2020;11,6265.
- Anderson LD, Munshi NS, Jagannath S, et coll. Idecabtagene vicleucel (ide-cel, bb2121), a BCMA-directed CAR T cell therapy, in relapsed and refractory multiple myeloma: updated KarMMa results. [#8016]. Affiche présentée au congrès annuel de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO), 2021; 4 au 8 juin, Virtuel.
- Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV, et coll. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. Lancet 2019;394(10214):2096-107.
- Bach PB, Giralt SA, Saltz LB. Fda approval of tisagenlecleucel: promise and complexities of a \$475 000 cancer drug. JAMA 2017;318(19):1861-2.
- **Bobin A, Liuu E, Moya N, et coll.** Multiple myeloma: an overview of the current and novel therapeutic approaches in 2020. Cancers (Basel) 2020;12(10):2885.
- **Brenner DR, Weir HK, Demers AA, et coll.** Estimations prévues du cancer au Canada en 2020. Canadian Medical Association Journal 2020;192(9):E199-E205.
- Comité consultatif de la Société canadienne du cancer: Statistiques canadiennes sur le cancer, 2020. Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer; 2020.
- Comité consultatif des statistiques canadiennes sur le cancer, Statistiques canadiennes sur le cancer, 2019, Société canadienne du cancer: Toronto (Ontario, Canada).
- **Delforge M, San-Miguel J, Bertin KB, et coll.** Quality of life in patients with relapsed and refractory multiple myeloma treated with the BCMA-targeted CAR T cell therapy idecabtagene vicleucel (ide-cel, bb2121): results from the KarMMa trial. [#EP1000]. Affiche présentée au 25° congrès de l'European Hematology Association (EHA), 2020; 11 au 14 juin, Virtuel.
- **Delforge M, Shah N, Rodriguez-Otero P, et coll**. Health State Utility Valuation in Patients with Triple-Class-Exposed Relapsed and Refractory Multiple Myeloma Treated with the Bcma-Directed CAR T Cell Theray, Idecabtagene Vicleucel (ide-cel, bb2121): Results from the Karmma Trial. Blood 2021;136(Suppl. 1):14-5.
- **Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, et coll.** Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. Lancet Oncol 2016;17(1):27-38.
- **Dominici M, Nichols KM, Levine AD, et coll.** Science, ethics and communication remain essential for the success of cell-based therapies. Brain Circ 2016;2(3):146-51.
- **Food and drug administration (FDA)**. Abecma (BLA 125736). Clinical review. Émis le 26 mars 2021. 127 p. Disponible à : https://www.fda.gov/media/147740/download
- **Gandhi UH, Cornell RF, Lakshman A, et coll.** Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy. Leukemia 2019;33(9):2266-75.
- **Imbach KJ, Patel A, Levine AD.** Ethical considerations in the translation of CAR-T cell therapies. Cell Gene Ther 2018;4(4):295-307.
- Institut national d'excellence en santé et services sociaux (INESSS). Axicabtagene ciloleucel pour le traitement des lymphomes à grandes cellules B récidivants ou réfractaires. Québec, Qc : INESSS; 2019. Disponible à : <a href="https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Therapies cellulaires/INESSS Yescarta Avis Cav.pdf">https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Therapies cellulaires/INESSS Yescarta Avis Cav.pdf</a>
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Ninlaro (myélome multiple). Québec, Qc : INESSS; 2019. Disponible à :
- <a href="https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription">https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription</a> medicaments/Avis au ministre/Juillet 2019/Ninla ro 2019 06.pdf
- Institut national d'excellence en santé et services sociaux (INESSS). Tisagenlecleucel pour le traitement du lymphome diffus à grandes cellules B récidivant ou réfractaire. Québec, Qc: INESSS; 2019. Disponible à: <a href="https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Therapies cellulaires/INESSS Avis Kymriah LDGCB.pdf">https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Therapies cellulaires/INESSS Avis Kymriah LDGCB.pdf</a>.

- Jagannath S, Lin Y, Goldschmidt H, et coll. KarMMa-RW: a study of real-world treatment patterns in heavily pretreated patients with relapsed and refractory multiple myeloma and comparison of outcomes to KarMMa. Affiche présentée à l'American Society of Clinical Oncology (ASCO), 2020; 29 au 31 juin.
- Kanesvaran R, Cordoba R, Maggiore R. immunotherapy in older adults with advanced cancers: implications for clinical decision-making and future research. Am Soc Clin Oncol Educ Book 2018;38:400-14.
- **Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et coll.** International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. Lancet Oncol 2016; 17(8):e328-e346.
- Lin Y, Raje NS, Berdeja JG, et coll. Idecabtagene vicleucel (ide-cel, bb2121), a BCMA-directed CAR T cell therapy, in patients with relapsed and refractory multiple myeloma: updated results from phase 1 CRB-401 study. [#131].
   Présentation orale au 62<sup>e</sup> congrès annuel de l'American Society of Hematology (ASH), 2020; 5 au 8 décembre, Virtuel.
- **Madden DL.** From a patient advocate's perspective: does cancer immunotherapy represent a paradigm shift? Current Oncology Reports 2018;20(1):8.
- Mahadeo KM, Khazal SJ, Abdel-Azim H, et coll. Management guidelines for paediatric patients receiving chimeric antigen receptor T cell therapy. Nat Rev Clin Oncol 2019;16(1):45-63.
- **Manapuram S, Hashmi H.** Treatment of multiple myeloma in elderly patients: a review of literature and practice guidelines. Cureus 2018;10(12):e3669.
- Maschke KJ, Gusmano MK, Solomon MZ. Breakthrough cancer treatments raise difficult questions. Health Aff (Millwood) 2017;36(10):1698-700.
- McConville P. Presuming patient autonomy in the face of therapeutic misconception. Bioethics 2017;31(9):711-5.
- **Mikhael J.** Treatment options for triple-class refractory multiple myeloma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2020;20(1):1-7.
- Mina R, Oliva S, Boccadoro M. Minimal residual disease in multiple myeloma: state of the art and future perspectives. J Clin Med 2020;9(7):2142.
- 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):iv52-61.
- Munshi NC, Anderson LD Jr, Shah N, et coll. Idecabtagene vicleucel in relapsed and refractory multiple myeloma. N Engl J Med 2021;384(8):705-16.
- **Nolte S, Liegl G, Petersen MA, et coll.** General population normative data for the EORTC QLQ-C30 health-related quality of life questionnaire based on 15,386 persons across 13 European countries, Canada and the Unites States. Eur J Cancer. 2019;107:153-163.
- Oriol A, San-Miguel J, Kansagra A, et coll. Idecabtagene vicleucel (ide-cel, bb2121), a BCMA-directed CAR T cell
  therapy, in patients with relapsed and refractory multiple myeloma: updated KarMMa results. [#EP1009]. Affiche
  présentée au 26e congrès de l'European Hematology Association (EHA), 2021; 9 au 17 juin, Virtuel.
- **Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et coll.** Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. Journal of Clinical Oncology, 2015. 33(26): p. 2863-2869.
- Pulte D, Jansen L, Castro FA, et coll. Trends in survival of multiple myeloma patients in Germany and the United States in the first decade of the 21st century. Br J Haematol 2015;171(2):189-96.
- Raje N, Berdeja J, Lin Y, et coll. Anti-BCMA CAR T-cell therapy bb2121 in relapsed or refractory multiple myeloma. N Engl J Med 2019;380(18):1726-37.
- San Miguel J, Weisel K, Moreau P, et coll. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2013;14(11):1055-66.
- Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et coll. Cancer statistics, 2021. CA Cancer J Clin 2021;71(1):7-33.
- Weisel K, Dimopoulos M, Moreau P, et coll. Health-related quality-of-life results from the phase 3 OPTIMISMM study: pomalidomide, bortezomib, and low-dose dexamethasone versus bortezomib and low-dose dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma. Leuk Lymphoma 2020; 61(8):1850-9.

- <b>Zheng PP, Kros JM, Li J.</b> Approved CAR T cell therapies: ice bucket challenges on glaring safety risks and long-term impacts. Drug Discov Today 2018;1(17):12.
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).

# **ILUMYA<sup>MC</sup>**

# Psoriasis en plaques

#### Avis transmis au ministre en août 2021

Marque de commerce : Ilumya

Dénomination commune : Tildrakizumab

Fabricant: Sun Pharma

Forme: Solution pour injection sous-cutanée (seringue)

**Teneur**: 100 mg/ml (1 ml)

# Refus d'inscription

#### RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire llumya<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments pour le traitement du psoriasis en plaques, car la valeur thérapeutique n'est pas reconnue.

# Évaluation

#### **DESCRIPTION DU MÉDICAMENT**

Le tildrakizumab est un anticorps monoclonal humanisé qui inhibe l'activité de l'interleukine-23 (IL-23), une cytokine pro-inflammatoire impliquée dans la pathophysiologie du psoriasis. Il s'administre par voie sous-cutanée (S.C.). Cet immunomodulateur est indiqué « pour le traitement du psoriasis en plaques modéré ou sévère chez les adultes qui sont candidats au traitement à action générale ou à la photothérapie ».

#### CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la première évaluation d'Ilumya<sup>MC</sup> par l'INESSS, laquelle a commencé avant l'octroi de l'avis de conformité de Santé Canada.

# **VALEUR THÉRAPEUTIQUE**

# Contexte de la maladie

Selon des données récentes, le psoriasis toucherait entre 2 et 4 % de la population canadienne (Papp 2021). Il s'agit d'une maladie chronique d'origine immunitaire qui provoque une accumulation rapide de kératinocytes à la surface de la peau. Le sous-type de psoriasis le plus répandu (> 90 %) est le psoriasis en plaques. Les lésions cutanées, qui se caractérisent par des plaques rouges pouvant être couvertes de squames et prurigineuses, peuvent se limiter à quelques régions du corps ou affecter le corps tout entier. La chronicité du psoriasis de même que sa gravité peuvent nuire à la qualité de vie des patients (Rendon 2019).

Le choix des traitements actuels, soit les traitements topiques, les traitements à action générale et la photothérapie, dépend notamment de la gravité de la maladie, des comorbidités et de l'emplacement des lésions (Menter 2019, Smith 2020). Les patients atteints de psoriasis modéré à grave peuvent recourir à une photothérapie en raison de l'étendue de la maladie, un traitement à action générale non biologique (dont l'acitrétine, le méthotrexate et la cyclosporine) ou encore un agent biologique (Menter). Plusieurs agents biologiques sont inscrits sur les listes des médicaments pour le traitement du psoriasis en plaques de forme grave, soit :

- des inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale alpha (anti-TNF-α): l'adalimumab (Amgevita<sup>MC</sup>, Hyrimoz<sup>MC</sup>, Hulio<sup>MC</sup>, Idacio<sup>MC</sup>), l'étanercept (Brenzys<sup>MC</sup>, Erelzi<sup>MC</sup>) et l'infliximab (Inflectra<sup>MC</sup>, Remicade<sup>MC</sup>, Renflexis<sup>MC</sup>);
- des traitements dirigés contre l'IL-17 ou son récepteur : le brodalumab (Siliq<sup>MC</sup>), l'ixékizumab (Taltz<sup>MC</sup>) et le sécukinumab (Cosentyx<sup>MC</sup>);
- un traitement dirigé contre l'IL-23 : le risankizumab (Skyrizi<sup>MC</sup>);
- un traitement dirigé contre l'IL-12 et l'IL-23 : l'ustekinumab (Stelara™).

Mentionnons que l'INESSS a recommandé l'inscription selon certaines conditions du guselkumab (Tremfya<sup>MC</sup>), un autre agent ciblant l'IL-23, et du certolizumab pegol (Cimzia<sup>MC</sup>), un autre inhibiteur du TNF- $\alpha$  (INESSS 2018 et INESSS 2020). Cependant, ces deux traitements ne figurent actuellement pas sur les listes des médicaments pour cette indication, le ministre ayant reporté sa décision.

#### Besoin de santé

Plusieurs agents biologiques sont actuellement inscrits sur les listes pour le traitement du psoriasis en plaques de forme grave. Le choix du traitement est notamment guidé par la présence de comorbidités, de même que par ses caractéristiques, telles que la fréquence ou la voie d'administration. Malgré la diversité de l'arsenal thérapeutique, la chronicité du psoriasis et la perte d'efficacité à long terme des agents biologiques font qu'un nouveau médicament, bien toléré, très efficace sur la symptomatologie et qui améliore la qualité de vie des patients est toujours recherché.

# Analyse des données

Parmi les publications analysées, les études ReSURFACE-1 et ReSURFACE-2 (Reich 2017), ainsi que leurs données à long terme (Thaçi 2021), sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. De plus, l'INESSS a apprécié plusieurs méta-analyses en réseau publiées (Bilal 2018, Hou 2019, ICER 2018, Sawyer 2019).

#### Études ReSURFACE-1 et ReSURFACE-2

Il s'agit de deux essais multicentriques de phase III, à répartition aléatoire et à double insu, d'une durée de 64 et 52 semaines pour ReSURFACE-1 et ReSURFACE-2, respectivement. Ces études ont pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du tildrakizumab à celles d'un placebo (ReSURFACE-1) ou d'un placebo et de l'étanercept (ReSURFACE-2). Elles ont été réalisées sur un total de 1 862 patients ayant eu un diagnostic de psoriasis en plaques d'intensité modérée à grave. Pour être admis dans les études, le degré d'atteinte des patients devait correspondre à un score égal ou supérieur à 12 sur l'échelle d'évaluation *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) et à 10 % ou plus de leur surface corporelle. De plus, le score sur l'échelle d'évaluation globale de la gravité de la maladie (PGA, *Physician's Global Assessment*) devait être égal ou supérieur à 3. Les patients inclus devaient être candidats à la photothérapie ou à un traitement

systémique. Ceux ayant déjà reçu un agent ciblant l'IL-23, l'IL-17, ou encore de l'étanercept dans le cas de l'étude ReSURFACE-2, étaient exclus.

La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon le poids des patients (≤ 90 kg ou > 90 kg), la région géographique et l'exposition antérieure à un agent biologique pour le traitement du psoriasis. Les participants ont été répartis, pour initialement recevoir l'un des traitements suivants :

- ReSURFACE-1, selon un rapport 2:2:1 :
  - le tildrakizumab 200 mg;
  - le tildrakizumab 100 mg;
  - le placebo.
- ReSURFACE-2, selon un rapport 2:2:1:2 :
  - le tildrakizumab 200 mg;
  - le tildrakizumab 100 mg;
  - le placebo;
  - l'étanercept 50 mg.

Tous les patients ont reçu une administration S.C. aux semaines 0 et 4, hormis ceux du groupe étanercept qui ont reçu 2 injections par semaine durant les 12 premières semaines. À la semaine 12, les patients recevant le placebo ont été répartis aléatoirement pour recevoir l'une des deux doses de tildrakizumab à l'étude. Les patients recevant le tildrakizumab poursuivaient leur traitement à raison d'une injection S.C. toutes les 12 semaines; ceux recevant l'étanercept poursuivaient leur traitement à raison d'une injection par semaine.

La répartition des patients pour la période de maintien dépend de l'amélioration de leur score PASI à la semaine 28 :

- Les patients dont la maladie répond au tildrakizumab, soit ceux présentant une amélioration d'au moins 75 % de leur score PASI (PASI75), sont de nouveau répartis pour recevoir l'une des deux doses de tildrakizumab à l'étude ou le placebo. Advenant la réapparition des lésions chez les patients recevant le placebo, ils étaient à nouveau appelés à recevoir le tildrakizumab.
- Les patients dont la maladie répond partiellement au tildrakizumab, soit ceux dont l'amélioration de leur score PASI se situe entre 50 % et 75 %, sont de nouveau répartis pour recevoir l'une des deux doses de tildrakizumab à l'étude.
- Les patients dont la maladie répond partiellement ou ne répond pas à l'étanercept, soit ceux n'atteignant pas une réponse PASI75, reçoivent le tildrakizumab 200 mg.
- Les patients dont la maladie répond à l'étanercept sont retirés de l'étude.

Les deux paramètres d'évaluation principaux des études sont la proportion de patients ayant atteint une réponse PASI75 et la proportion de ceux ayant obtenu un score sur l'échelle PGA correspondant à la disparition complète ou quasi complète des lésions (score de 0 ou 1 avec une amélioration d'au moins deux points) à la semaine 12, et ce, par rapport au placebo. Les paramètres d'évaluation secondaires clés suivants ont été évalués à 12 semaines, dans l'étude ReSURFACE-1, selon une analyse hiérarchisée afin de contrôler l'inflation de l'erreur de type 1 : la proportion de patients ayant obtenu une amélioration d'au moins 90 % de leur score PASI (PASI90) ou une amélioration complète (PASI100), ainsi que la variation moyenne du score au questionnaire *Dermatology Life Quality Index* (DLQI), par rapport à la valeur initiale. Concernant l'étude ReSURFACE-2, le plan statistique inclut une analyse hiérarchique complexe

permettant de contrôler l'inflation de l'erreur de type 1 pour plusieurs comparaisons d'intérêt entre le tildrakizumab et le placebo aux semaines 12 et 28 (PASI75, score de 0 ou 1 au PGA, PASI90, PASI100), de même que pour la comparaison entre le tildrakizumab et l'étanercept. Les principaux résultats obtenus sur la population en intention de traiter sont présentés dans le tableau suivant. Toutefois, ceux concernant le groupe recevant du tildrakizumab 200 mg ne sont pas présentés, car cette posologie ne correspond pas à celle recommandée par Santé Canada pour cette population.

# Principaux résultats des études ReSURFACE-1 et ReSURFACE-2 (Reich 2017)

Davana kua di affi aa ais 63	ReSURFACE-1		ReSURFACE-2		
Paramètre d'efficacité <sup>a</sup>	Tildrakizumab <sup>b</sup>	Placebo	Tildrakizumab <sup>b</sup>	Étanercept <sup>c</sup>	Placebo
Semaine 12	(n = 309)	(n = 154)	(n = 307)	(n = 313)	(n = 156)
	64 %	6 %	61 %	48 %	6 %
PASI75 <sup>d</sup>	p < 0,0001		p < 0,0001 <sup>e</sup>		
			$p = 0.001^{f}$		
Score de 0 ou 1 selon le	58 %	7 %	55 %	48 %	4 %
	p < 0,0001		p < 0,0001 <sup>e</sup>		
PGA <sup>g</sup>	p < 0,0001		p = 0,0663 <sup>f</sup>		
	35 %	3 %	39 %	21 %	1 %
PASI90 <sup>d</sup>	p < 0,0001		p < 0,0001 <sup>e</sup>		
			p < 0,0001 <sup>f,h</sup>		
	14 %	1 %	12 %	5 %	0 %
PASI100 <sup>d</sup>	p < 0,0001		p < 0,0001 <sup>e,h</sup>		
			$p = 0,0006^{f,h}$		
Score de 0 ou 1 selon le	42 %	5 %	40 %	36 %	8 %
	p < 0,0001		p < 0,0001 <sup>e</sup>		
DLQI <sup>i</sup>			$p = 0,2206^{f,h}$		
Semaine 28	(n = 299)	s. o.	(n = 294)	(n = 289)	s. o.
PASI75 <sup>d</sup>	77 %	S. O.	73 %	54 %	s. o.
PA3173			p < 0,0001 <sup>f,h</sup>		
Score de 0 ou 1 selon le	63 %	S. O.	65 %	45 %	s. o.
PGA <sup>g</sup>			p < 0,0001 <sup>f,h</sup>		
PASI90 <sup>d</sup>	49 %	S. O.	55 %	29 %	s. o.
PASI9U <sup>-</sup>			p < 0,0001 <sup>f,h</sup>		
PASI100 <sup>d</sup>	22 %	S. O.	22 %	11 %	S. O.
			p < 0,0001 <sup>f,h</sup>		
Score de 0 ou 1 selon le	52 %	S. O.	54 %	39 %	S. O.
DLQI <sup>i</sup>			$p = 0,0003^{f,h}$		

DLQI: Dermatology Life Quality Index; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PGA: Physician's Global Assessment; s. o.: Sans objet.

- a Les résultats sont exprimés en proportion de patients.
- b Administré à raison de 100 mg aux semaines 0 et 4, puis toutes les 12 semaines.
- c Administré à raison de 50 mg 2 fois par semaine pendant 12 semaines, puis une fois par semaine jusqu'à la semaine 28.
- d Le PASI est une échelle d'évaluation de la gravité des lésions et de la surface corporelle atteinte, dont le score varie de 0 à 72. Les réponses PASI75, PASI90 et PASI100 correspondent respectivement à une amélioration de ce score d'au moins 75 %, 90 % ou encore à l'élimination complète des lésions.
- e Valeur p de la comparaison avec le placebo.
- f Valeur p de la comparaison avec l'étanercept.
- g Le PGA est une évaluation de la gravité de la maladie dont le score varie de 0 à 5. Le score de 0 signifie l'élimination complète des lésions et le score de 1 signifie leur quasi-élimination.
- h Le résultat est exploratoire, en raison de la séquence hiérarchisée
- i Le DLQI est un questionnaire visant à évaluer la qualité de vie. Le score obtenu varie de 0 à 30, la valeur la plus élevée correspondant à une atteinte plus grave. Un score global de 0 ou 1 signifie que la maladie a un effet nul ou minime sur la vie du patient.

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.
- La répartition aléatoire a été stratifiée selon des éléments cliniquement pertinents. Les caractéristiques initiales des patients sont généralement bien équilibrées entre les groupes.

- Les paramètres d'évaluation choisis sont considérés comme cliniquement pertinents. Cependant, leur évaluation après 12 semaines de traitement avec le tildrakizumab est considérée comme étant courte, car il semble que la réponse clinique optimale soit plus tardive et prenne plus de 12 semaines à se manifester chez les patients.
- Le plan statistique permet de contrôler l'inflation de l'erreur de type 1 pour l'évaluation du PASI90 et du PASI100, des objectifs cliniques exigeants représentatifs de la réponse recherchée.

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

- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci sont âgés d'environ 47 ans, ont un poids corporel moyen d'un peu moins de 90 kg et sont majoritairement des hommes. En moyenne, les patients présentent un score PASI de 20 et une surface corporelle affectée par le psoriasis de 30 %.
- La majorité des patients inclus dans les études ReSURFACE-1 et ReSURFACE-2 recevaient un traitement biologique pour la première fois. En effet, seuls environ 23 et 12 % des patients, respectivement, ont reçu un agent biologique antérieurement, principalement un inhibiteur du  $TNF-\alpha$ .
- Bien que l'utilisation antérieure d'une photothérapie ou d'un agent systémique non biologique soit inférieure à ce qui est observé en pratique clinique, la population étudiée est somme toute représentative de celle traitée au Québec.
- Avec l'arrivée des nouveaux agents biologiques jugés très efficaces, l'étanercept ne représente plus un comparateur pertinent. De l'avis des experts, il est considéré comme étant le moins performant des agents biologiques de l'arsenal thérapeutique actuellement disponible pour le traitement du psoriasis en plaques et n'est pratiquement plus utilisé chez les nouveaux patients. Une comparaison avec un autre traitement actif, tel un agent ciblant l'IL-12, l'IL-17 ou l'IL-23, aurait été souhaitable.

# Comparaison avec le placebo

Les résultats des études ReSURFACE-1 et ReSURFACE-2 démontrent que le tildrakizumab, à la dose de 100 mg, est plus efficace que le placebo à la semaine 12 pour atteindre une réponse PASI75, un score de 0 ou 1 au PGA, ainsi qu'une réponse PASI90. L'ampleur des différences de réponses est cliniquement importante. La réponse au tildrakizumab semble également se maintenir jusqu'à la semaine 52 ou 64, selon l'étude. Concernant les réponses PASI100 obtenues à 12 semaines, les patients traités au tildrakizumab sont plus nombreux à atteindre une réponse complète que ceux traités par le placebo. En raison de la séquence hiérarchisée, ce résultat, exploratoire pour l'étude ReSURFACE-2, est toutefois statistiquement significatif pour l'étude ReSURFACE-1.

# Comparaison avec traitement actif

Dans l'étude ReSURFACE-2, le tildrakizumab 100 mg s'est révélé supérieur à l'étanercept quant à la proportion de patients ayant atteint une réponse PASI75 à la semaine 12. Cependant, la différence entre les groupes n'a pas atteint le seuil de signification statistique en ce qui concerne la proportion de patients ayant obtenu un score de 0 ou de 1 au PGA. En ce qui a trait aux réponses PASI90 et PASI100 obtenues à la semaine 12, celles-ci sont numériquement plus élevées avec le tildrakizumab comparativement à l'étanercept. Toutefois, en raison de la séquence hiérarchisée, l'analyse statistique est exploratoire. De l'avis des experts, la différence entre les traitements sur ces paramètres est cliniquement significative. Cependant, l'absence de données comparatives à l'étanercept au-delà de 12 semaines fait qu'une incertitude subsiste quant à la supériorité du tildrakizumab par rapport à l'étanercept.

Le tildrakizumab a amélioré la qualité de vie des patients, puisqu'une réduction d'une ampleur cliniquement significative du score au DLQI par rapport à sa valeur de base comparativement au placebo (42 ou 40 % pour le groupe recevant le tildrakizumab contre 5 ou 8 % pour le placebo dans études ReSURFACE-1 et ReSURFACE-2, respectivement) est observée. Cette amélioration semble se maintenir jusqu'à la semaine 28. Cependant, aucune différence cliniquement significative du score au DLQI n'a été observée entre le tildrakizumab et l'étanercept.

#### Innocuité

En ce qui a trait à l'innocuité, les résultats des études ReSURFACE-1 et ReSURFACE-2 montrent que l'incidence d'événements indésirables est similaire entre le tildrakizumab, le placebo et l'étanercept. Les infections ont représenté les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec le tildrakizumab, notamment les nasopharyngites et les infections des voies respiratoires supérieures. Somme toute, le tildrakizumab semble généralement bien toléré et possède un profil d'innocuité similaire à celui de l'étanercept.

# Suivi à long terme

La publication de Thaçi (2021) présente les données de prolongation à long terme des études ReSURFACE-1 et ReSURFACE-2, obtenues après un suivi de 256 et 244 semaines, respectivement. Cette analyse regroupe 677 patients, qui devaient présenter une amélioration d'au moins 50 % de leur score PASI à la semaine 64 ou 52, selon l'étude, pour y être inclus. Tous les patients poursuivaient le traitement au tildrakizumab à la dose reçue dans la phase de maintien, à raison d'une injection S.C. toutes les 12 semaines. Les paramètres d'évaluation correspondent aux taux de réponse PASI75, PASI90, PASI100 et PGA et sont évalués toutes les 12 semaines jusqu'à la semaine 148, puis toutes les 24 semaines. Les résultats montrent que les taux de réponse semblent se maintenir à long terme. De plus, aucun nouveau signal d'innocuité n'est apparu au cours des cinq années de suivi. Bien que certaines limites aient été soulevées, telle l'absence de traitement comparateur, les experts ont jugé les données d'efficacité et le profil d'innocuité du tildrakizumab, à long terme, rassurants.

# Comparaisons indirectes

Les différentes méta-analyses en réseau, soumise par le fabricant (ICER 2018) et répertoriées par l'INESSS (Bilal 2018, Hou 2019, Sawyer 2019), ont pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du tildrakizumab à celles d'autres agents utilisés pour le traitement du psoriasis en plaques modéré à grave. Elles incluent de 9 à 125 études portant notamment sur des agents biologiques tels que le certolizumab, le guselkumab, le risankizumab ou l'ustekinumab. Les paramètres d'efficacité analysés incluent, entre autres, l'atteinte des réponses PASI50, PASI75 et PASI90 à la fin de la période d'induction, soit aux semaines 10, 12 ou 16, selon les traitements.

L'appréciation de l'INESSS concernant ces méta-analyses en réseau est la suivante :

- Les types d'analyse utilisés et les paramètres d'efficacité choisis sont adéquats.
- Les stratégies de recherche sont détaillées et ont permis de répertorier les études pertinentes.
- Les principales caractéristiques des études incluses dans les différentes méta-analyses, telles que la méthodologie et les caractéristiques des patients, sont présentées. Cela a permis de relever des sources d'hétérogénéité clinique ou méthodologique susceptibles d'influencer les résultats, notamment l'utilisation antérieure d'agents biologiques et le score PASI initial.

- Des analyses de sensibilité ont été effectuées dans certaines méta-analyses pour examiner la robustesse des estimations, ce qui est approprié.
- L'innocuité n'est pas un paramètre évalué.

Des sources d'hétérogénéité clinique ou méthodologique susceptibles d'influencer les résultats ont été relevées. Cependant, les résultats de ces méta-analyses sont relativement cohérents entre eux et indiquent notamment que :

- L'efficacité du tildrakizumab pour atteindre une réponse PASI90 est semblable à celle de l'adalimumab, du certolizumab et de l'ustekinumab;
- L'efficacité du tildrakizumab pour atteindre une réponse PASI90 est inférieure à celles des agents biologiques de la classe des anti-IL-17 et d'autres agents anti-IL-23 tels que le risankizumab.

À la lumière de ces observations, l'INESSS juge raisonnable de conclure que le tildrakizumab présente une efficacité inférieure à celle du risankizumab et des agents ciblant l'IL-17. Notons que les méta-analyses ne permettent pas de comparer l'innocuité du tildrakizumab à celle des agents biologiques, puisque ce paramètre n'a pas été évalué. Or, considérant les données évaluées antérieurement et l'opinion des experts, l'INESSS juge que rien ne laisse croire que cet agent puisse avoir un profil d'innocuité moins favorable que celui des autres agents biologiques.

# Perspective du patient

Au cours de l'évaluation du tildrakizumab, l'INESSS a reçu une lettre de l'Association canadienne des patients atteints de psoriasis (ACPP) et du Réseau canadien du psoriasis (RCP). Les informations soumises proviennent notamment de sondages, de témoignages et de questionnaires remplis par des patients atteints de psoriasis en plaques chronique et des proches aidants. Les résultats font notamment part du fardeau lié aux douleurs, à l'inconfort et à l'embarras des patients, et des répercussions physiques, psychologiques, émotionnelles, sociales et professionnelles pouvant devenir extrêmement importantes lorsque les symptômes de la maladie sont mal contrôlés. Les témoignages font état de l'existence d'un besoin de santé important puisque près des trois quarts des répondants estiment que leur maladie n'est pas contrôlée adéquatement. Pour certains d'entre eux, cette perception a été vécue pendant plus de 10 ans.

Parmi les répondants, certains avaient déjà reçu du tildrakizumab. Ces derniers ont affirmé qu'il n'y a aucun symptôme que le tildrakizumab n'a pas soulagé et que le traitement a été bien toléré. Les patients traités estiment que le tildrakizumab a eu un impact positif sur leur vie; ils rapportent notamment l'efficacité à faire disparaitre les lésions de façon complète ou quasi complète.

# Perspective du clinicien

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

Plusieurs options de traitements sont actuellement disponibles pour les patients atteints d'une forme grave de psoriasis en plaques. Parmi celles-ci, l'étanercept est considéré comme étant l'agent biologique le moins performant de l'arsenal disponible. Pour cette raison, il n'est pratiquement plus utilisé chez les nouveaux patients. Avec l'arrivée des nouveaux agents biologiques reconnus comme étant très efficaces, tels que le risankizumab ou le brodalumab, notamment, certaines options, comme l'ustekinumab et les

inhibiteurs du TNF-α, pourraient être délaissées en première intention. En effet, étant donné que l'efficacité d'un agent biologique est généralement moindre chez les patients ayant déjà reçu un agent biologique, les cliniciens sont d'avis qu'il pourrait être préférable d'en utiliser un plus efficace en premier.

Bien que les résultats des études ReSURFACE-1 et ReSURFACE-2 démontrent la supériorité du tildrakizumab par rapport à un placebo et à l'étanercept sur des paramètres cliniques d'intérêt, l'absence de comparaison directe entre le tildrakizumab et un agent biologique reconnu comme étant très efficace permet difficilement aux cliniciens de positionner ce médicament dans l'arsenal thérapeutique. Ils sont d'avis que le tildrakizumab serait probablement utilisé à la suite de l'échec de plusieurs agents biologiques, parmi lesquels figurerait le risankizumab, qui possède le même mécanisme d'action que le tildrakizumab. Cependant, en raison de la faible proportion de patients expérimentés dans les études ReSURFACE-1 et ReSURFACE-2, une incertitude subsiste quant à son efficacité clinique chez les patients préalablement traités par un ou plusieurs agents biologiques.

# Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont majoritairement d'avis que la valeur thérapeutique du tildrakizumab n'est pas reconnue pour le traitement du psoriasis en plaques.

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

# Motifs de la position majoritaire

- Le tildrakizumab présente une efficacité supérieure au placebo pour le traitement du psoriasis modéré à grave.
- Les données comparatives directes sont limitées à une comparaison avec l'étanercept, sur une durée de 12 semaines seulement. L'étanercept n'est plus considéré comme un comparateur approprié, en raison de son efficacité jugée modeste comparativement aux autres agents biologiques actuellement disponibles.
- Sur la base de plusieurs méta-analyses en réseau, le tildrakizumab est jugé d'une efficacité inférieure à celle des récents agents biologiques commercialisés pour le psoriasis en plaques, dont le risankizumab, qui possède le même mécanisme d'action que le tildrakizumab.
- Compte tenu de la panoplie d'agents biologiques inscrits sur les listes des médicaments pour le traitement du psoriasis en plaques, dont des agents biologiques au profil d'efficacité jugé supérieur à celui du tildrakizumab, la documentation examinée ne permet pas de conclure que le tildrakizumab comblerait un besoin de santé et son attrait, à titre d'option de traitement supplémentaire, est limité.

# Motifs de la position minoritaire

- Le tildrakizumab est plus efficace que le placebo pour atteindre les réponses PASI75, PASI90 et PASI100, de même que pour obtenir une disparition ou une quasi-disparition des lésions selon l'échelle PGA.
- Les réponses au traitement se sont maintenues sur une période allant jusqu'à cinq ans.
- Son profil d'innocuité semble comparable à celui des agents biologiques disponibles.
- Bien que plusieurs options de traitements biologiques soient actuellement inscrites sur les listes des médicaments, un nouvel agent est toujours souhaitable étant donné la chronicité du psoriasis.

#### PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- Bilal J, Berlinberg A, Bhattacharjee S, et coll. A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of the interleukin (IL)-12/23 and IL-17 inhibitors ustekinumab, secukinumab, ixekizumab, brodalumab, guselkumab and tildrakizumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis. J Dermatolog Treat. 2018;29(6):569-78.
- Hou M, Xing H, Cai Y, et coll. Short-term effect and safety of a new generation of monoclonal antibodies targeting interleukin-23p19 for treatment of psoriasis: a systematic review and meta-analysis. Eur J Dermatol. 2019;29(3):302-14.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Cimzia<sup>MC</sup>-Psoriasis en plaques. Québec.
   Qc :INESSS;2020. Disponible à <a href="https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription medicaments/Avis au ministre/Septembre 2020/Cimzia 2020 08.pdf">https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription medicaments/Avis au ministre/Septembre 2020/Cimzia 2020 08.pdf</a>.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Tremfya<sup>MC</sup>-Psoriasis en plaques. Québec.
   Qc :INESSS;2018. Disponible à <a href="https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription medicaments/Avis au ministre/Mars 2018/Tremf">https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription medicaments/Avis au ministre/Mars 2018/Tremf</a>
   va 2018 02.pdf.
- **Institute for clinical and economic review (ICER).** Targeted immunomodulators for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: effectiveness and value. Final evidence report. 2018. Disponible à : <a href="https://icer.org/wp-content/uploads/2020/10/ICER">https://icer.org/wp-content/uploads/2020/10/ICER</a> Psoriasis Update Evidence Report 061218.pdf.
- Menter A, Strober BE, Kaplan D, et coll. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. J Am Acad Dermatol 2019;80:1029-72.
- Papp K, Gniadecki R, Beecker J, et coll. Psoriasis prevalence and severity by expert elicitation. Dermatol Ther (Heidelb) 2021. doi: 10.1007/s13555-021-00518-8.
- Reich K, Papp KA, Blauvelt A, et coll. Tildrakizumab versus placebo or etanercept for chronic plaque psoriasis (reSURFACE 1 and reSURFACE 2): results from two randomised controlled, phase 3 trials. Lancet. 2017; 390(10091):276-88.
- Rendon A, Schäkel K. Psoriasis pathogenesis and treatment. Int. J. Mol. Sci. 2019; 20(6), 1475.
- Sawyer LM, Malottki K, Sabry-Grant C, et coll. Assessing the relative efficacy of interleukin-17 and interleukin-23 targeted treatments for moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and network meta-analysis of PASI response. PLoS One. 2019;14(8):e0220868.
- **Smith CH, Yiu ZZN, Burden AD, et coll**. British association of dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2020: a rapid update. Br J Dermatol 2020;183:628-37.
- Thaci D, Piaserico S, Warren RB, et coll. Five-year efficacy and safety of tildrakizumab in patients with moderate-to-severe psoriasis who respond at week 28: pooled analyses of two randomized phase III clinical trials (reSURFACE 1 and reSURFACE 2). Br J Dermatol. 2021. doi: 10.1111/bjd.19866. Online ahead of print.

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.

# KYMRIAH<sup>MC</sup> ET YESCARTA<sup>MC</sup> Lymphome à grandes cellules B

#### Avis transmis au ministre en août 2021

Marque de commerce : Kymriah

**Dénomination commune :** Tisagenlecleucel

**Fabricant**: Novartis

**Forme :** Suspension pour perfusion intraveineuse **Teneur :** 60 000 000 à 600 000 000 cellules CAR-T

Marque de commerce : Yescarta

**Dénomination commune :** Axicabtagène ciloleucel

Fabricant: Gilead

Forme: Suspension pour perfusion intraveineuse

**Teneur :** ≤ 200 000 000 cellules CAR-T

# Modification d'une indication reconnue

#### **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 modifier les indications reconnues sur la *Liste des médicaments – Établissements* de Kymriah<sup>MC</sup> et Yescarta<sup>MC</sup> pour le traitement du lymphome à grandes cellules B récidivant ou réfractaire. Les indications reconnues deviendraient les suivantes :

# Indication reconnue – Kymriah<sup>MC</sup>

- ◆ pour le traitement des adultes atteints d'un lymphome à grandes cellules B (LGCB) récidivant ou réfractaire ou qui a récidivé (R/R) après au moins deux intentions lignes de traitement systémique, y compris les adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) sans autre précision, d'un lymphome à cellules B de haut grade et d'un LDGCB résultant d'un lymphome folliculaire. Les patients doivent de plus satisfaire à tous les critères suivants :
  - maladie positive pour le marqueur CD19;

eŧ

présenter un statut de performance selon l'ECOG de 0 ou 1;

et

espérance de vie d'au moins 12 semaines;

et

• ne pas avoirn'avoir jamais reçu de thérapie anti-CD19 au préalable.

## Indication reconnue – Yescarta<sup>MC</sup>

◆ pour le traitement des adultes atteints d'un lymphome à grandes cellules B (LGCB) récidivant ou réfractaire (R/R) après au moins deux intentions lignes de traitement systémique, y inclus compris les adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) sans autre précision, d'un

lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B, d'un lymphome à cellules B de haut grade ou d'un LDGCB résultant d'un lymphome folliculaire. Les patients doivent de plus satisfaire à tous les critères suivants :

- maladie positive pour le marqueur CD19;
  - eŧ
- présenter un statut de performance selon l'ECOG de 0 ou 1;
- espérance de vie d'au moins 12 semaines;
- aucunen'avoir jamais reçu de thérapie anti-CD19 au préalable.

# Évaluation

L'INESSS appuie ses recommandations sur les propositions du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI). Ce comité est formé principalement de médecins, de pharmaciens experts en pharmacologie et en économie de la santé, d'éthiciens et de citoyens. Il a pour mandat d'évaluer chaque médicament suivant les cinq aspects prévus par la Loi sur l'INESSS. Ces aspects sont la valeur thérapeutique, la justesse du prix, le rapport entre le coût et l'efficacité du médicament et les conséquences de l'inscription du médicament sur la liste sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé. Si la valeur thérapeutique n'est pas reconnue, l'INESSS n'évalue pas les autres aspects. Pour les médicaments oncologiques, le Comité de l'évolution de la pratique en oncologie (CEPO) participe à l'évaluation et à la délibération concernant la valeur thérapeutique. Ce comité est composé d'hématologues et d'oncologues médicaux, de chirurgiens, de radio-oncologues et de pharmaciens spécialisés en oncologie. L'appréciation de la valeur globale tient compte des résultats obtenus grâce à diverses approches scientifiques et méthodologiques, telles que la documentation scientifique, l'expérience et l'expertise des professionnels de la santé et autres experts, ainsi que l'expérience vécue des patients ou de leurs proches aidants.

#### **DESCRIPTION DU MÉDICAMENT**

Le tisagenlecleucel (tisa-cel [Kymriah<sup>MC</sup>]) et l'axicabtagène ciloleucel (axi-cel [Yescarta<sup>MC</sup>]) sont des immunothérapies géniques basées sur l'expression d'un récepteur antigénique chimérique (CAR) anti-CD19 à la surface des lymphocytes T (CAR-T). Elles sont indiquées pour traiter des cancers hématologiques, dont le lymphome à grandes cellules B récidivant ou réfractaire (LGCB R/R). Le traitement est préparé à partir des cellules mononucléées du sang périphérique du patient collectées par leucaphérèse. Les lymphocytes T sont génétiquement modifiés *ex vivo* par transduction virale afin d'exprimer un CAR. Les cellules CAR-T sont ensuite amplifiées avant d'être réintroduites chez le patient par perfusion intraveineuse (I.V.), où elles peuvent reconnaître et détruire les cellules cibles qui expriment l'antigène CD19. Le tisa-cel et l'axi-cel se distinguent l'un de l'autre notamment par la nature des domaines coactivateurs du CAR, sollicités lors de l'activation des CAR-T au contact des cellules cibles, celui du tisa-cel étant constitué d'un domaine d'activation 4-1BB, comparativement à un domaine CD28 pour l'axi-cel. Cette différence est susceptible d'influencer la cinétique lors du processus d'activation, de même que la persistance des cellules CAR-T, c'est-à-dire la survie des cellules CAR-T après leur injection chez le patient.

#### CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

La présente réévaluation est réalisée à l'initiative de l'INESSS, à la suite de la réception d'une lettre de cliniciens œuvrant dans le domaine de l'hémato-oncologie. Cette lettre fait état d'une discordance entre le libellé de l'indication reconnue pour le paiement du tisa-cel et de l'axi-cel en LGCB et la pratique clinique, notamment en ce qui a trait à la faisabilité, l'utilité et la complexité d'interprétation d'un test pour déterminer le statut CD19 et l'obtention d'un résultat en temps opportun. De plus, les plus récentes lignes directrices du *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN [Zelenetz 2021]) pour la prise en charge du lymphome à grandes cellules B par une thérapie CAR-T précisent que le niveau d'expression du CD19 ne corrèle pas avec la réponse au traitement. Une lettre a également été reçue de la part du fabricant Novartis, dans laquelle il est fait mention que l'INESSS est la seule juridiction au Canada à exiger l'expression du marqueur CD19 pour le remboursement des thérapies CAR-T pour le LGCB.

L'objectif des présents travaux est donc d'évaluer le libellé des indications reconnues, dont la pertinence d'exiger le statut positif du marqueur CD19, des thérapies CAR-T en LGCB dans le contexte réel de soins québécois et d'estimer l'impact des modifications potentielles sur les ressources et l'organisation des soins de santé. Au cours de cette réévaluation, des cliniciens, dont certains spécialisés en hémato-oncologie et hémato-pathologie, ont été consultés.

# **Bref historique**

Janvier 2019 Kymriah<sup>MC</sup> – Inscription avec conditions sur la *Liste des médicaments – Établissements* 

Décision de la ministre : Inscription – septembre 2019

Août 2019 Yescarta<sup>MC</sup> − <u>Inscription avec conditions sur la *Liste des médicaments – Établissements*</u>

Décision du ministre : Inscription – décembre 2020

# **V**ALEUR THÉRAPEUTIQUE

Le caractère prometteur du tisa-cel (INESSS janvier 2019) et de l'axi-cel (INESSS août 2019) a été reconnu par l'INESSS. Devant les incertitudes soulevées lors de ces évaluations, il a été recommandé de restreindre l'accès à ces thérapies aux patients pour lesquels la présence de la cible thérapeutique, soit l'antigène CD19, avait été démontrée. L'ajout de cette exigence permettait également une harmonisation des libellés des thérapies CAR-T, dont celui du tisa-cel en leucémie lymphoblastique aigüe (LLA). Pour ce dernier, l'exigence du CD19 se fondait sur les critères d'admissibilité des études cliniques.

Les précédentes évaluations de ces thérapies pour le LGCB reposaient principalement sur l'étude JULIET pour le tisa-cel (Schuster 2019) et l'étude ZUMA-1 pour l'axi-cel (Neelapu 2017). À l'inverse des études du tisa-cel en LLA, une maladie positive pour le marqueur CD19 n'était pas un critère d'admissibilité des études cliniques en LGCB. Ainsi, 33 % des patients de l'étude JULIET avaient un LGCB dont le statut CD19 était négatif ou faible, lorsque cette information était disponible (65 % de la cohorte). Similairement, 10 % des patients de l'étude ZUMA-1 avait un LGCB négatif pour le CD19, lorsque cette information était disponible (74 % de la cohorte).

Dans les présents travaux, les données des sous-groupes négatifs pour le marqueur CD19 de ces mêmes études ont été analysées. Du point de vue des paramètres d'efficacité, les données disponibles ne suggèrent pas de différence entre les patients dont la maladie exprime le marqueur CD19 et ceux dont la maladie ne l'exprime pas ou peu, que ce soit notamment au niveau du taux de réponse tumorale objective

ou de la survie globale, et ce, après un suivi médian allant de 14 à 27 mois (Schuster, Gilead 2019, Awasthi 2020). Ainsi, il n'y a présentement pas de données qui contredisent l'efficacité de ces traitements dans le groupe de patients dont la maladie est négative pour le marqueur CD19.

# Perspective des cliniciens :

Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Ces derniers estiment que les résultats sont similaires entre les groupes positifs et négatifs pour le marqueur CD19 et que l'ampleur de la réponse n'est pas corrélée avec les niveaux d'expression du CD19. Interrogés sur la prévalence estimée d'environ 10 % des LGCB qui auraient un statut CD19 réellement négatif (Kimura 2007), ils soulèvent que cette dernière est difficile à déterminer en contexte québécois, puisque le test du CD19 n'était pas fait fréquemment avant l'arrivée des thérapies CAR-T. Ils soutiennent que si le lymphome est à cellules B, il exprimera le marqueur CD19 dans la très grande majorité des cas. Dans cette optique, l'un d'eux précise qu'il n'y aurait pas de risque additionnel à administrer le traitement à un patient atteint d'un LGCB dont le résultat du test CD19 serait négatif. Finalement, certains experts sont d'avis que l'exigence de l'indication reconnue « n'ayant jamais reçu de thérapie anti-CD19 au préalable » est suffisante pour limiter les cas de rétroaction négative pour l'expression du CD19.

Interrogés sur la pertinence de conserver le libellé de l'indication reconnue d'avoir « une espérance de vie d'au moins 12 semaines », tiré des critères d'admissibilité des études sur le tisa-cel, les experts soulignent que la détermination de l'espérance de vie d'un patient est subjective. En outre, le statut de performance selon l'ECOG de 0 ou 1 fait généralement état d'un patient ayant une espérance de vie de 12 semaines ou plus en LGCB. La mention à la fois du statut de performance selon l'ECOG et de l'espérance vie est donc considérée comme redondante. Ainsi, dans une optique d'harmonisation des façons de faire, ils estiment qu'il serait pertinent de retirer le critère portant sur l'espérance de vie et de conserver celui de l'ECOG de 0 ou 1, considéré comme plus reproductible.

# Perspective du patient

Au cours des travaux de réévaluation, l'INESSS a reçu une lettre d'associations regroupant l'Advocacy for Canadian Childhood Oncology Research Network (Ac2orn), la Société de leucémie et lymphome du Canada (SLLC), Lymphome Canada, Myélome Canada et le Collaboratoire Cancer (colab). Il y est fait mention que l'exigence de l'expression du CD19 est un critère d'inclusion uniquement dans l'étude principale pour l'indication de la LLA et que la positivité du marqueur CD19 ne corrèle pas avec le traitement antérieur ou avec la réponse au traitement chez l'adulte, et ce, pour les deux thérapies CAR-T visées. De plus, il est souligné que l'exigence de ce marqueur complique l'accès au traitement pour des patients québécois qui ont échoué à d'autres traitements et crée un obstacle à l'accès éthique et équitable aux thérapies CAR-T au Canada. Pour ces raisons, ces associations se montrent favorables au retrait du libellé sur le statut CD19 de l'indication reconnue.

#### Perspective du clinicien

Outre la lettre à l'origine de cette réévaluation, l'INESSS n'a reçu aucune autre lettre de clinicien.

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

Du point de vue pharmacoéconomique, il convient de mentionner que les analyses évaluées antérieurement avaient pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental de l'axi-cel et du tisa-cel par rapport aux chimiothérapies de sauvetage pour le traitement des adultes atteints d'un LGCB R/R, sans égard au statut d'expression du CD19 (INESSS janvier 2019 et INESSS août 2019). Ainsi, la modification proposée à l'indication reconnue ne changerait pas les constats émis antérieurement, à savoir que les résultats des scénarios exploratoires sont hautement incertains et que, même si la promesse de valeur est avérée, ils se situent au-delà de 155 000 \$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné).

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

#### **Test compagnon**

L'analyse du statut du marqueur CD19 est effectuée en utilisant l'immunohistochimie, au moyen d'une procédure générique inscrite au Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale du ministère de la Santé et des Services sociaux, à un coût unitaire de 21 \$. Ainsi, au vu de ce faible coût et du nombre annuel restreint de patients admissibles à l'axi-cel ou au tisa-cel, l'abolition de la nécessité d'obtenir le statut d'expression du marqueur CD19 serait à l'origine d'économies modestes pour les établissements de santé. L'ampleur est toutefois difficilement estimable, ce qui s'explique notamment par les deux éléments suivants. D'une part, dans un seul centre, les analyses sont réalisées au moment du diagnostic initial du LGCB. La taille de la population testée et, donc, le nombre de tests réalisés se trouvent alors augmentés par rapport aux autres établissements de santé où seule la population admissible à l'axi-cel ou au tisa-cel est testée, à savoir celle qui a reçu au moins deux intentions de traitement systémique. Il est cependant hasardeux d'avancer des estimations quant à la proportion de patients testés d'emblée. D'autre part, la présence de résultats faux-négatifs ne peut être exclue, alors que des cellules exprimant le marqueur CD19 ont été détectées dans le liquide pleural de patients chez qui la biopsie démontrait plutôt une absence d'expression. Par conséquent, des analyses additionnelles par rebiopsie, ou, exceptionnellement, par cytométrie de flux si des échantillons tumoraux liquides sont

disponibles, peuvent être réalisées chez les patients ayant une biopsie négative, analyses qui ne se font pas à coût neutre.

#### Perspective des cliniciens :

Les cliniciens précisent que le test du marqueur CD19 n'est pas fait d'emblée au diagnostic du LGCB, sauf au centre désigné de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont, et qu'il est réalisé uniquement en vue de faciliter l'accès éventuel à une thérapie par CAR-T. Cette disparité entre les établissements de santé fait qu'un centre désigné doit entreprendre des démarches pour les patients qui lui sont adressés, afin d'obtenir un statut d'expression du CD19. Ces démarches consistent souvent à acheminer des échantillons tumoraux et à effectuer le test localement. Les délais sont parfois importants, soit jusqu'à plusieurs mois, pendant lesquels l'état de santé du patient est susceptible de se détériorer, ce qui peut empêcher l'administration de la thérapie en temps opportun ou, même, compromettre l'admissibilité au traitement. Alternativement, une deuxième biopsie est parfois prescrite dans le but d'accélérer le processus d'évaluation de l'admissibilité, mais cette procédure, effectuée sur des patients à un stade déjà avancé de la maladie, peut entraîner des complications et mener à une hospitalisation.

Les experts estiment également que le test du marqueur CD19 sur un échantillon tumoral solide, souvent le seul tissu disponible, n'est pas simple à interpréter en plus de présenter des limites techniques. En effet, il ne semble pas y avoir de seuil défini pour discriminer les échantillons qui expriment faiblement le marqueur CD19 de ceux qui ne l'expriment pas. Ainsi, en contexte réel de soins, une inégalité d'accès pour les patients québécois sur la base de ce critère ne peut être exclue. Ensuite, des cas de résultats faux-négatifs peuvent survenir. Cela souligne les limites techniques du test CD19 réalisé sur un échantillon solide, notamment en ce qui a trait à la capacité de capter l'hétérogénéité tumorale (biais d'échantillon). Par ailleurs, le test du marqueur CD19 est déjà efficacement employé, mais surtout comme marqueur d'appoint pour les lymphomes B quand le CD20 ou le CD79a est défaillant et comme marqueur pour le diagnostic des leucémies lymphoblastiques pré-B.

# Analyse d'impact budgétaire

Les analyses d'impact budgétaire réalisées par le passé (INESSS janvier 2019 et INESSS août 2019), dans le but d'estimer les coûts engendrés par l'inscription de l'axi-cel et du tisa-cel sur le budget des établissements de santé, ne restreignaient pas la population admissible à celle dont le lymphome exprimait le marqueur CD19. Ainsi, les hypothèses mises de l'avant lors de ces évaluations et les estimations qui en découlent demeurent en théorie actuelles. Cependant, puisque la première thérapie est inscrite sur la *Liste des médicaments – Établissements* depuis plus d'une année, une mise à jour des hypothèses est effectuée, notamment à partir d'informations provenant de centres traitants, de la banque de données du *Canadian Drugstore and Hospital Purchases Audit* (CDH) d'IQVIA<sup>MC</sup>, de la documentation scientifique ainsi qu'à partir d'avis d'experts consultés.

Les données réelles retenues aux fins de la mise à jour de l'analyse sont celles qui portent sur l'utilisation des thérapies CAR-T depuis l'inscription de la première, à savoir en septembre 2019. Lorsqu'elles sont

extrapolées, il appert que le nombre de patients traités atteindrait 70 à la troisième année, pour un total de 143 patients sur 3 ans. Cette utilisation est supposée exclusive aux patients dont le marquage est positif pour le CD19. Considérant ce qui est observé en pratique clinique et selon des données de la documentation scientifique, il est attendu qu'une croissance d'environ 10 % soit observée après le retrait de la mention du marquage CD19. Cela représenterait 7 patients de plus à la troisième année, lesquels s'ajouteraient aux 70 patients attendus. En supposant une répartition de % pour l'axi-cel et de % pour le tisa-cel, selon les experts consultés, cela se traduirait par une élévation des dépenses d'environ \$. Par ailleurs, le retrait de la condition de l'indication reconnue qui a trait à l'espérance de vie du patient n'aurait aucun impact sur les estimations budgétaires.

Ainsi, par rapport à ce qui est actuellement imputé aux établissements de santé, une augmentation des dépenses est attendue afin de permettre le traitement des patients chez qui le LGCB R/R n'exprime pas le marqueur CD19. Cependant, malgré cette hausse, il est important de noter que les dépenses demeurent inférieures à celles estimées lors des évaluations antérieures. De fait, le nombre de patients recevant une thérapie CAR-T est moins élevé que celui qui avait été mis de l'avant, lequel pouvait aller jusqu'à 262 patients sur 3 ans. Certains éléments peuvent toutefois expliquer cette diminution des parts de marché attendues, telles que la présence de restrictions

ainsi que la pandémie COVID-19 qui impose un fardeau considérable sur les ressources médicales du système de soins de santé.

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

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription ayant exercé leur droit de vote sont majoritairement d'avis de modifier l'indication reconnue de Kymriah<sup>MC</sup> et de Yescarta<sup>MC</sup> sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du lymphome à grandes cellules B (LGCB) récidivant ou réfractaire (R/R).

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

### Motifs de la position majoritaire

- Le caractère prometteur du tisa-cel et de l'axi-cel a été reconnu par l'INESSS lors de leur évaluation respective. Cette reconnaissance s'est appuyée sur les études principales qui incluaient une proportion de patients avec un LGCB négatif pour le CD19.
- À la lumière des données cliniques disponibles, il n'y a pas d'évidence d'efficacité différentielle des thérapies CAR-T, que les échantillons tumoraux aient un statut positif ou négatif pour le marqueur CD19.
- L'exigence d'un résultat positif pour le marqueur CD19 dans le contexte actuel peut porter préjudice aux patients, soit par un refus d'accès du fait d'un résultat faux-négatif, soit par un retard cliniquement significatif de l'administration de la thérapie en raison d'analyses supplémentaires. La faible prévalence d'un statut CD19 négatif ainsi que les limites techniques du test de détection appuient aussi le retrait de cette exigence des indications reconnues.
- L'estimation de l'espérance de vie d'au moins 12 semaines est subjective, peu reproductible et se base principalement sur l'échelle de performance de l'ECOG. Dans la mesure où cette exigence n'offre pas de sélection additionnelle, il est jugé pertinent de la retirer.

- Aucune modification des conclusions pharmacoéconomiques émises antérieurement n'est attendue, puisque celles-ci portaient déjà sur la population globale, sans égard à l'expression du marqueur CD19. Il convient de rappeler que l'INESSS n'avait pas été en mesure d'évaluer adéquatement leur efficience par rapport aux chimiothérapies.
- Bien qu'elles soient difficilement quantifiables, des économies modestes sont escomptées en lien avec les tests compagnons, advenant que ces derniers ne soient plus requis pour confirmer la positivité de l'expression du marqueur CD19.
- Par rapport à ce qui est actuellement imputé au budget des établissements, la modification prévue quant à positivité du CD19 pourrait être à l'origine de coûts additionnels de \$\infty\$ \$\text{ au cours de la prochaine année, et ce, pour le traitement de sept patients de plus. Malgré cette hausse, il convient de noter que les dépenses nouvellement estimées demeurent inférieures à celles des évaluations antérieures.

# Motifs de la position minoritaire

- Il ne semble pas raisonnable d'exposer des patients à une thérapie par CAR-T, laquelle s'accompagne d'effets indésirables d'une grande ampleur et dont certains peuvent même mener à des décès, sans l'assurance que la cible du traitement est exprimée.
- La majorité des patients ayant pris part aux études cliniques ont été testés pour le marqueur CD19 et la plupart d'entre eux présentaient des échantillons tumoraux avec des niveaux détectables de CD19.
- Le retrait d'un critère sur la base d'enjeux techniques limitant la faisabilité d'un test n'en permet pas l'amélioration. Il devrait plutôt y avoir un effort investi dans le raffinement des procédés afin qu'on puisse éventuellement être mieux outillé dans l'identification des patients les plus à même de bénéficier de ces thérapies.
- Une redondance du critère actuel d'espérance de vie est souhaitable pour réduire les risques qu'un patient décède avant de recevoir son traitement, en considérant les délais de fabrication de la thérapie et les impacts qu'elle peut entraîner sur le système de soins.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, la modification des indications reconnues du tisa-cel et de l'axi-cel en LGCB R/R constituerait une décision responsable, juste et équitable.

# INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Un mécanisme mis en place dans les centres désignés par le MSSS permet actuellement une dérogation exceptionnelle en cas de préjudice potentiel porté au patient. Par ce mécanisme, il est attendu que l'analyse du marquage CD19 ne soit plus réalisée et que les patients dont la maladie est réfractaire ou récidivante, mais dont le lymphome n'exprime pas le CD19, aient déjà accès au tisa-cel et à l'axi-cel depuis les derniers mois. Ainsi, par rapport à la situation la plus récente qui tient compte de cette dérogation, aucun différentiel de coût n'est attendu après le changement proposé à l'indication reconnue.
- À la lumière des informations soumises pour cette évaluation et des analyses conduites, il appert que les conditions émises dans les avis antérieurs, en lien avec la recommandation, demeurent pertinentes et d'actualité.

#### PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- Awasthi R, Pacaud L, Waldron E, et coll. Tisagenlecleucel cellular kinetics, dose, and immunogenicity in relation to clinical factors in relapsed/refractory DLBCL. Blood Adv 2020;4(3):560-72.
- **Boyd SD, Natkunam Y, Allen JR, et coll**. Selective immunophenotyping for diagnosis of B-cell neoplasms: immunohistochemistry and flow cytometry strategies and results. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2013;21(2):116-31.
- **Gilead Sciences Canada**. Données internes. Addendum to ZUMA-1 clinical study report. Mississauga, ON: Gilead Sciences Canada. Inc.: 2018.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Kymriah<sup>MC</sup> Tisagenlecleucel pour le traitement du lymphome diffus à grandes cellules B récidivant ou réfractaire. Québec, Qc : INESSS;2019. Disponible à :
  - https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Therapies cellulaires/INESSS Avis Kymriah LDGCB.pdf
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Yescarta<sup>MC</sup> Axicabtagène ciloleucel pour le traitement des lymphomes à grandes cellules B récidivants ou réfractaires. Québec, Qc :INESSS;2019. Disponible à :
  - https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Therapies cellulaires/INESSS Yescarta Avis Cav.pdf
- **Kimura M, Yamaguchi M, Nakamura S, et coll**. Clinicopathologic significance of loss of CD19 expression in diffuse large B-cell lymphoma. Int J Hematol 2007;85(1):41-8.
- Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et coll. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. N Engl J Med 2017;377(26):2531-44.
- Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et coll. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. N Engl J Med 2019;380(1):45-56.
- Zelenetz AD, Gordon LI, Abramson JS, et coll. NCCN Clinical pratice guidelines in oncology: B-cell lymphomas, Version 4.2021. J Natl Compr Canc Netw 2021;306 p.

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

# **RINVOQ**<sup>MC</sup>

# Arthrite psoriasique

#### Avis transmis au ministre en août 2021

Marque de commerce : Rinvoq

Dénomination commune : Upadacitinib

Fabricant: AbbVie

Forme: Comprimé longue action

Teneur: 15 mg

# **Inscription – Avec conditions**

#### RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Rinvoq<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments pour le traitement de l'arthrite psoriasique modérée ou grave, si les conditions suivantes sont respectées.

#### **Conditions**

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

# Indication reconnue pour le paiement

- pour le traitement de l'arthrite psoriasique modérée ou grave de forme rhumatoïde :
  - lors de l'instauration du traitement, la personne doit avoir 8 articulations ou plus avec synovite active, et l'un des 4 éléments suivants :
    - des érosions au plan radiologique;
    - un score supérieur à 1 au questionnaire d'évaluation de l'état de santé (HAQ);
    - une élévation de la valeur de la protéine C-réactive;
    - une augmentation de la vitesse de sédimentation;

et

- la maladie doit être toujours active malgré un traitement avec 2 agents de rémission de la maladie, utilisés en concomitance ou non, pendant au moins 3 mois chacun. À moins d'intolérance sérieuse ou de contre-indication, l'un des 2 agents doit être :
  - le méthotrexate à la dose de 20 mg ou plus par semaine;

ou

la sulfasalazine à la dose de 2 000 mg par jour.

La demande initiale est autorisée pour une période maximale de 5 mois.

Lors d'une demande pour la poursuite du traitement, le médecin doit fournir les données qui permettent de démontrer les effets bénéfiques du traitement, soit :

- une diminution d'au moins 20 % du nombre d'articulations avec synovite active et l'un des 4 éléments suivants :
  - une diminution de 20 % ou plus de la valeur de la protéine C-réactive;
  - une diminution de 20 % ou plus de la vitesse de sédimentation;
  - une diminution de 0,2 du score au HAQ;
  - un retour au travail.

Les demandes de poursuite de traitement sont autorisées pour une période maximale de 12 mois.

Les autorisations pour l'upadacitinib sont données à raison de 15 mg une fois par jour.

- pour le traitement de l'arthrite psoriasique modérée ou grave, de forme autre que rhumatoïde :
  - lors de l'instauration du traitement, la personne doit avoir, au moins 3 articulations avec synovite active et un score supérieur à 1 au questionnaire d'évaluation de l'état de santé (HAQ);

et

- la maladie doit être toujours active malgré un traitement avec 2 agents de rémission de la maladie, utilisés en concomitance ou non, pendant au moins 3 mois chacun. À moins d'intolérance sérieuse ou de contre-indication, l'un des 2 agents doit être :
  - le méthotrexate à la dose de 20 mg ou plus par semaine;
  - la sulfasalazine à la dose de 2 000 mg par jour.

La demande initiale est autorisée pour une période maximale de 5 mois.

Lors d'une demande pour la poursuite du traitement, le médecin doit fournir les données qui permettent de démontrer les effets bénéfiques du traitement, soit :

- une diminution d'au moins 20 % du nombre d'articulations avec synovite active et l'un des 4 éléments suivants :
  - une diminution de 20 % ou plus de la valeur de la protéine C-réactive;
  - une diminution de 20 % ou plus de la vitesse de sédimentation;
  - une diminution de 0,2 du score au HAQ;
  - un retour au travail.

Les demandes de poursuite de traitement sont autorisées pour une période maximale de 12 mois.

Les autorisations pour l'upadacitinib sont données à raison de 15 mg une fois par jour.

# **DESCRIPTION DU MÉDICAMENT**

L'upadacitinib est un inhibiteur sélectif et réversible de la tyrosine kinase JAK 1 qui s'administre par voie orale. Il bloque la phosphorylation et l'activation des médiateurs intracellulaires qui interviennent dans la

réponse immunitaire et inflammatoire. Il est notamment indiqué « pour le traitement des adultes atteints de rhumatisme psoriasique évolutif qui n'ont pas répondu de façon satisfaisante ou qui présentent une intolérance au méthotrexate ou à d'autres antirhumatismaux modificateurs de la maladie ».

#### CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la première évaluation de Rinvoq<sup>™</sup> par l'INESSS pour cette condition, laquelle a commencé avant l'octroi de l'avis de conformité de Santé Canada

#### **VALEUR THÉRAPEUTIQUE**

# Contexte de la maladie

L'arthrite psoriasique affecterait environ 1 à 2 personnes par 1 000 habitants selon l'Association canadienne des patients atteints de psoriasis (2021). Il s'agit d'une maladie inflammatoire chronique qui touche aussi fréquemment les hommes que les femmes. Les symptômes de l'arthrite psoriasique sont variables d'un patient à l'autre et peuvent toucher le squelette axial et périphérique. L'atteinte axiale peut entraîner une dorsalgie chronique, alors que les manifestations périphériques comprennent notamment les dactylites et les enthésites. De plus, la majorité des patients souffrants d'arthrite psoriasique seront également atteints de psoriasis en plaques. La plupart du temps, l'apparition du psoriasis précédera celle de l'arthrite psoriasique.

Les patients atteints d'arthrite psoriasique peuvent recevoir en traitement de première intention des antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM) standards tels que la sulfasalazine ou le méthotrexate. Les patients qui n'ont pas eu de réponse adéquate après l'essai d'au moins deux ARMM peuvent recevoir un agent biologique inscrit sur les listes sous certaines conditions, soit un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale alpha (anti-TNFα), en l'occurrence l'adalimumab (Amgevita<sup>MC</sup>, Hadlima<sup>MC</sup>, Hulio<sup>MC</sup>, Hyrimoz<sup>MC</sup>, Idacio<sup>MC</sup>), le certolizumab pegol (Cimzia<sup>MC</sup>), l'étanercept (Brenzys<sup>MC</sup>, Erelzi<sup>MC</sup>), le golimumab (Simponi<sup>MC</sup>) ou bien un inhibiteur de l'interleukine 17, soit l'ixékizumab (Taltz<sup>MC</sup>) et le sécukinumab (Cosentyx<sup>MC</sup>). Chez ceux qui présentent une contre-indication, une intolérance ou un échec des anti-TNFα, l'ustekinumab, inhibiteur des interleukines 12 et 23, est disponible de même que l'infliximab (Avsola<sup>MC</sup>, Inflectra<sup>MC</sup>, Renflexis<sup>MC</sup>), autre anti-TNFα.

# Besoin de santé

Les patients atteints d'arthrite psoriasique qui n'ont pas de réponse satisfaisante aux ARMM standards peuvent recevoir un agent biologique. Cependant, tous ces agents s'administrent par injection sous-cutanée ou intraveineuse. Or, une option thérapeutique par voie orale peut être souhaitable chez certains patients pour qui l'administration par injection est contraignante. Par ailleurs, malgré la diversité de l'arsenal thérapeutique, une option supplémentaire, dotée d'un mécanisme d'action différent, bien tolérée, efficace pour améliorer les signes et les symptômes de cette maladie ainsi que pour améliorer la qualité de vie des patients, est toujours recherchée.

# Analyse des données

Parmi les données analysées, les études SELECT-PsA 1 (McInnes 2021) et SELECT-PsA 2 (Mease 2021a), de même que des données de prolongation à 56 semaines de celles-ci (manuscrit non publié et Mease 2021b), ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. De plus, l'INESSS a apprécié une méta-analyse en réseau non publiée.

# Données chez les patients n'ayant jamais reçu d'agent biologique

L'étude SELECT-PsA 1 est un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu. Elle a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'upadacitinib chez 1 704 patients atteints d'arthrite psoriasique ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance sérieuse à au moins un ARMM standard. Les patients inclus devaient avoir un diagnostic d'arthrite psoriasique selon les critères de la *Classification Criteria for Psoriatic Arthritis* (CASPAR). Ils pouvaient recevoir des ARMM, des anti-inflammatoires non stéroïdiens ou des corticostéroïdes oraux, à certaines conditions. Les patients ont été répartis de façon aléatoire pour recevoir soit :

- l'upadacitinib 15 mg une fois par jour par voie orale;
- l'upadacitinib 30 mg une fois par jour par voie orale;
- l'adalimumab 40 mg toutes les 2 semaines par voie sous-cutanée;
- un placebo.

Le paramètre d'évaluation principal, évalué à la semaine 12, est l'atteinte de la réponse ACR20 avec l'upadacitinib comparativement au placebo. Ce critère composite de l'*American College of Rheumatology* est défini comme l'amélioration de 20 % des décomptes des articulations enflées et douloureuses, accompagnée d'une telle amélioration dans trois des cinq autres domaines évalués. Le plan statistique permet de contrôler l'inflation du risque alpha pour le paramètre principal ainsi que plusieurs paramètres secondaires clés, selon un ordre hiérarchique préétabli. Les principaux résultats, sur la population en intention de traiter modifiée, qui inclut tous les patients répartis de façon aléatoire et ayant reçu au moins une dose, sont présentés dans le tableau suivant. Il est à noter que les résultats du groupe recevant l'upadacitinib 30 mg ne sont pas présentés, puisque cette teneur n'est pas approuvée par Santé Canada.

# Principaux résultats de l'étude SELECT-PsA 1 (McInnes 2021)

Paramètre d'évaluation	Upadacitinib <sup>a</sup> (n = 429)	Adalimumab (n = 429)	Placebo (n = 423)	
	( 120)	( 120)	( 120)	
ACR20 <sup>b,c</sup> à la semaine 12	70,6 %	65,0 %	36,2 %	
Différence c. placebo	34,5 % (28,2 à 40,7), p < 0,001			
Non-infériorité c. adalimumab en				
pourcentage de l'effet préservé <sup>d</sup>	119,4 % (98,0 à 147,9), p < 0,001			
Différence c. adalimumab	5,6 % ( -0,6 à 11,8), p = n. s.			
ACR50 b,c à la semaine 12				
Différence c. placebo	37,5 %	37,5 %	13,2 %	
	24,3 % (18,7 à 29,9), p < 0,001 <sup>e</sup>			
Variation du score HAQ-DI <sup>f</sup> à la semaine 12	-0,42	0.24	0.14	
Différence c. placebo	-0,28(-0,35 à -0,22), p < 0,0001	-0,34	-0,14	
Variation du score vdH-S modifié <sup>g</sup> à la				
semaine 24	-0,04	0,01	0,25	
Différence c. placebo	-0,29 (-0,44 à -0,14), p < 0,01			
PASI75 <sup>b,h</sup> à la semaine 16	62,6 %	53,1 %	21,3 %	
Différence c. placebo	41,3 % (32,8 à 49,8), p < 0,001	55,1 /6	21,5 /0	

- c. : Contre; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; n. s. : Non statistiquement significatif.
- a À une dose de 15 mg une fois par jour par voie orale.
- b Résultat exprimé en proportion de patients.
- c Les réponses ACR20 et ACR50 sont des critères composites de l'American College of Rheumatology. Elles signifient respectivement une amélioration de 20 et 50 % des décomptes des articulations enflées et douloureuses, accompagnée d'une telle amélioration dans 3 des 5 autres domaines évalués.
- d La non-infériorité est atteinte si la borne inférieure de l'intervalle de confiance du ratio de la différence du taux de réponse ACR20 du groupe upadacitinib et placebo contre celui du groupe adalimumab et placebo, multiplié par 100, est d'au moins 50 %.
- e L'analyse statistique est exploratoire en l'absence d'ajustement de la multiplicité des analyses.
- f L'Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI) est une mesure de l'incapacité fonctionnelle. Ce score varie de 0 à 3, 0 correspondant à l'absence d'incapacité. Le résultat correspond à la variation moyenne par rapport à la valeur initiale selon la méthode des moindres carrés.
- g Le score total van der Heije-Sharp (vdH-S) modifié est une mesure des dommages structuraux. Le résultat correspond à la variation moyenne par rapport à la valeur initiale. Une augmentation du score indique une augmentation des dommages structuraux. Le résultat correspond à la variation moyenne par rapport à la valeur initiale selon la méthode des moindres carrés.
- h La réponse PASI75 est une amélioration d'au moins 75 % du score *Psoriasis Area and Severity Inde*x chez les personnes dont au moins 3 % de la surface corporelle était atteinte de psoriasis en plaques au départ.

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

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique. Le nombre de sujets est acceptable, la répartition aléatoire est adéquate et le double insu est respecté.
- Les caractéristiques de base des patients sont similaires entre les groupes.
- La durée de l'étude est acceptable et comparable à certaines autres études pour cette maladie. De plus, des données de prolongation jusqu'à 56 semaines sont présentées dans une autre publication.

- Le choix des paramètres d'évaluation est approprié; en effet, ceux-ci concernent la symptomatologie, l'aspect fonctionnel et l'effet sur les dommages structuraux.
- Le choix des paramètres secondaires est approprié. En effet, ceux-ci concernent notamment la symptomatologie, l'aspect fonctionnel et les dommages structuraux. De plus, il s'agit de ceux habituellement évalués lors d'études portant sur des traitements de l'arthrite psoriasique. Cependant, il aurait été préférable que l'analyse statistique pour le taux de réponse ACR50 ne soit pas exploratoire, puisqu'il s'agit d'un paramètre important.
- Le plan statistique est jugé approprié.
- L'évaluation de la non-infériorité de l'upadacitinib par rapport à l'adalimumab pour le taux de réponse ACR20 a été modifiée à la suite d'un amendement du protocole. Cependant, l'analyse initialement prévue est également présentée, ce qui permet d'appuyer la non-infériorité.
- Les taux d'abandon, variant de 8 à 11 % selon les groupes, sont jugés faibles.

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

- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment bien détaillées. Environ 82 % d'entre eux recevaient un ARMM et, parmi ceux-ci, 64 % recevaient du méthotrexate seul. De plus, 50 % des patients étaient atteints de psoriasis en plaques qui affectaient au moins 3 % de la surface corporelle, près de 61 % avaient des enthésites et près de 30 % avaient des dactylites, ce qui est représentatif d'une population ayant une atteinte modérée ou grave.
- En général, la population étudiée est représentative de celle qui serait traitée au Québec.
- L'adalimumab a été utilisé comme comparateur pour certaines analyses secondaires, ce qui est pertinent puisqu'il s'agit d'un traitement utilisé pour le traitement de l'arthrite psoriasique en pratique clinique. Une comparaison entre l'upadacitinib et l'adalimumab aurait toutefois été souhaitable pour tous les paramètres.

Les résultats montrent qu'une proportion significativement plus importante de patients ayant reçu l'upadacitinib a atteint une réponse ACR20 et ACR50 à la semaine 12 ainsi qu'une réponse PASI75 (amélioration d'au moins 75 % du score au *Psoriasis Area and Severity Index*) à la semaine 16, comparativement à ceux recevant le placebo. Par ailleurs, l'upadacitinib se démarque de façon statistiquement significative du placebo pour la variation du score au *Health Assessment Questionnaire-Disability Index* (HAQ-DI). L'ampleur de la différence est modeste, car cette différence n'atteint pas la valeur considérée comme cliniquement significative antérieurement (0,3 point). Cependant, des données exploratoires indiquent que la proportion de patients dont le score HAQ-DI a diminué d'au moins 0,35 point est en faveur de l'upadacitinib. L'ampleur de la différence par rapport au placebo est cliniquement importante. En outre, les données portant sur la progression des dommages structuraux montrent que l'upadacitinib se distingue du placebo de façon cliniquement significative. Pour ce qui est de la comparaison entre l'upadacitinib et l'adalimumab, les résultats montrent que l'upadacitinib est non inférieur à cet agent biologique pour permettre l'atteinte d'une réponse ARC20 à la semaine 12. Cependant, il n'est pas supérieur à celui-ci. Finalement, les données disponibles après 24 semaines de traitement indiquent que l'effet de l'upadacitinib s'améliore ou se maintient au fil du temps.

En ce qui concerne l'innocuité, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec l'upadacitinib à une dose de 15 mg sont les infections, notamment les infections des voies respiratoires supérieures et les nasopharyngites, les désordres hépatiques et l'augmentation du taux de créatinine kinase. Environ 3 % des patients des groupes upadacitinib 15 mg, adalimumab et placebo ont présenté des effets indésirables

graves. Pour ce qui est des infections sérieuses, elles ont été rapportées chez environ 1 % des patients de chacun de ces groupes. Le seul décès rapporté durant l'étude est dans le groupe placebo. Les effets indésirables ont conduit à l'abandon chez 3 % des patients des groupes upadacitinib 15 mg et placebo ainsi que 5 % de ceux du groupe adalimumab. Par ailleurs, il est remarqué que la nature des effets indésirables de l'upadacitinib et de l'adalimumab diffère, mais globalement, l'innocuité de ces deux médicaments peut être considérée comme comparable selon les experts consultés. En outre, les effets indésirables rapportés avec l'upadacitinib sont ceux attendus et demeurent similaires à ceux observés lors de son utilisation en polyarthrite rhumatoïde.

À la semaine 24 de l'étude SELECT-PsA 1, les patients du groupe recevant le placebo ont été à nouveau répartis de façon aléatoire pour recevoir l'upadacitinib 15 ou 30 mg, tandis que les patients recevant déjà l'upadacitinib ou l'adalimumab ont poursuivi leur traitement. Les données de prolongation (manuscrit non publié) indiquent que les patients recevant l'upadacitinib 15 mg depuis le début de l'étude montrent globalement un maintien ou une amélioration de l'effet sur une période allant jusqu'à 56 semaines pour tous les paramètres d'intérêt. Cet effet est numériquement comparable ou supérieur à celui de l'adalimumab. De plus, les données portant sur les patients du groupe placebo ayant transféré vers l'upadacitinib à la semaine 24 indiquent une amélioration numériquement importante des différents paramètres à la semaine 56. Par ailleurs, les données d'innocuité obtenues à plus long terme indiquent un profil d'innocuité similaire à celui observé après 24 semaines.

# Données chez les patients ayant déjà reçu au moins un agent biologique

L'étude SELECT-PsA 2 est un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu contrôlé par placebo. Elle a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'upadacitinib chez 642 patients atteints d'arthrite psoriasique et ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance à au moins un agent biologique. Les patients inclus devaient avoir un diagnostic d'arthrite psoriasique selon les critères de la *Classification Criteria for Psoriatic Arthritis* (CASPAR). Ils pouvaient recevoir des ARMM standards, des anti-inflammatoires non stéroïdiens ou des corticostéroïdes oraux, à certaines conditions. Les patients ont été répartis de façon aléatoire pour recevoir une fois par jour soit de l'upadacitinib 15 mg ou 30 mg ou un placebo. Le paramètre d'évaluation principal est l'atteinte de la réponse ACR20 à la semaine 12. Le plan statistique permet de contrôler l'inflation du risque alpha pour le paramètre principal ainsi que plusieurs paramètres secondaires clés, selon un ordre hiérarchique préétabli. Les principaux résultats, sur la population ayant reçu au moins une dose, sont présentés dans le tableau suivant. Il est à noter que les résultats du groupe recevant l'upadacitinib 30 mg ne sont pas présentés, puisque cette teneur n'est pas approuvée par Santé Canada.

# Principaux résultats de l'étude SELECT-PsA 2 (Mease 2021a)

Paramètre d'efficacité	Upadacitinib 15 mg n = 211	Placebo n = 212	Différence IC95 % Valeur p
ACR20 à la semaine 12 <sup>a,b</sup>	56,9 %	24,1 %	32,8 % (24,0 à 41,6) p < 0,001
ACR50 à la semaine 12 <sup>a,b,</sup>	31,8 %	4,7 %	27,0 % (20,1 à 33,9) p < 0,001°
Variation du score HAQ-DI à la semaine 12 <sup>d</sup>	-0,30	-0,10	-0,21 (-0,30 à -0,12) p < 0,001
PASI75 <sup>a,e</sup> à la semaine 16	52,3 %	16 %	36,3 % (25,6 à 46,9) p < 0,001

- a Résultat exprimé en proportion de patients.
- b Les réponses ACR20 et ACR50 sont des critères composites de l'American College of Rheumatology. Elles signifient respectivement une amélioration de 20 et 50 % des décomptes des articulations enflées et douloureuses, accompagnée d'une telle amélioration dans 3 des 5 autres domaines évalués.
- c L'analyse statistique est exploratoire en l'absence d'ajustement de la multiplicité des analyses.
- d *L'Health Assessment Questionnaire-Disability Index* (HAQ-DI) est une mesure de l'incapacité fonctionnelle. Ce score varie de 0 à 3, 0 correspondant à l'absence d'incapacité. Le résultat correspond à la variation moyenne par rapport à la valeur initiale selon la méthode des moindres carrés.
- e La réponse PASI75 est une amélioration d'au moins 75 % du score *Psoriasis Area and Severity Index* chez les personnes dont au moins 3 % de la surface corporelle était atteinte de psoriasis en plaques au départ.

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

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique. Le nombre de sujets est acceptable, la répartition aléatoire est adéquate et le double insu est respecté.
- Les caractéristiques de base des patients sont similaires entre les groupes.
- La durée de l'étude est acceptable et comparable à certaines autres études pour cette maladie.
- Le choix des paramètres d'évaluation est approprié; en effet, ceux-ci concernent la symptomatologie et l'aspect fonctionnel. Cependant, un paramètre évaluant l'effet sur les dommages structuraux aurait été pertinent. De plus, il aurait été préférable que l'analyse statistique pour le taux de réponse ACR50 ne soit pas exploratoire, puisqu'il s'agit d'un paramètre important.
- Le plan statistique est jugé approprié.
- Environ 80 % ou plus des patients selon le groupe ont complété les 24 semaines de l'étude, ce qui est acceptable.

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

Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment bien détaillées. Environ 46 % d'entre eux recevaient un ARMM, en majorité du méthotrexate seul. De plus, 61 % des patients avaient eu une réponse inadéquate à un agent biologique, 31 % ont eu une réponse inadéquate à plus d'un agent et 8 % y étaient intolérants. Par ailleurs, 94 % des patients avaient un psoriasis concomitant et celui-ci recouvrait au moins 3 % de la surface corporelle chez 61 % d'entre eux. Finalement, près de 67 % avaient des enthésites et près de 26 %, des dactylites.

- En général, la population étudiée est représentative des patients qui, ayant reçu au moins un agent biologique, seraient traités au Québec.
- Bien qu'une comparaison entre l'upadacitinib et un comparateur actif eût été souhaitable, la comparaison avec le placebo est tout de même convenable.

Les résultats montrent qu'une proportion significativement plus importante de patients ayant reçu l'upadacitinib a atteint une réponse ACR20 et ACR50 à la semaine 12 ainsi qu'une réponse PASI75 à la semaine 16, comparativement à ceux recevant le placebo. Par ailleurs, l'upadacitinib se démarque de façon statistiquement significative du placebo pour la variation du score HAQ-DI; toutefois, l'ampleur de la différence est modeste, mais cette différence n'atteint pas la valeur considérée comme cliniquement significative antérieurement (0,3 point). Cependant, des données exploratoires indiquent que la proportion de patients dont le score HAQ-DI a diminué d'au moins 0,35 point est en faveur de l'upadacitinib. L'ampleur de la différence par rapport au placebo est cliniquement importante. Finalement, les données disponibles après 24 semaines de traitement indiquent un maintien ou une amélioration de l'effet de l'upadacitinib au fil du temps.

En ce qui concerne l'innocuité, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec l'upadacitinib sont les infections, les désordres hépatiques et l'augmentation du taux de créatinine kinase. Parmi les patients du groupe recevant l'upadacitinib 15 mg, 6 % ont développé des effets indésirables graves, comparativement à 2 % de ceux du groupe placebo. Trois cas de cancer, un événement cardiaque majeur et une thromboembolie veineuse ont été rapportés parmi les sujets du groupe upadacitinib 15 mg, alors qu'il n'y a eu aucun cas dans le groupe contrôle. Pour ce qui est des infections sérieuses, elles ont été présentes chez 0,5 % des patients de ces deux groupes. Les effets indésirables ont conduit à l'abandon chez 7 % des patients du groupe recevant l'upadacitinib 15 mg et 5 % de celui recevant le placebo. Les effets indésirables de l'upadacitinib sont similaires à ceux observés chez les patients n'ayant jamais reçu d'agent biologique.

À la semaine 24 de l'étude SELECT-PsA 2, les patients du groupe recevant le placebo ont été à nouveau répartis de façon aléatoire pour recevoir l'upadacitinib 15 ou 30 mg, tandis que les patients recevant déjà l'upadacitinib ou l'adalimumab ont poursuivi leur traitement. Les données de prolongation (Mease 2021b) indiquent que les patients recevant l'upadacitinib 15 mg depuis le début de l'étude montrent globalement un maintien ou une amélioration de l'effet sur une période allant jusqu'à 56 semaines pour tous les paramètres d'intérêt. De plus, les données portant sur les patients du groupe placebo ayant transféré vers l'upadacitinib à la semaine 24 semblent montrer une amélioration importante des différents paramètres à la semaine 56. Par ailleurs, les données d'innocuité obtenues à plus long terme indiquent un profil d'innocuité similaire à celui observé après 24 semaines.

# Efficacité comparativement aux autres agents biologiques

La méta-analyse en réseau non publiée a pour but de comparer notamment l'efficacité de l'upadacitinib à celles d'autres médicaments utilisés pour le traitement de l'arthrite psoriasique. Les études sélectionnées portent sur les anti-TNFα, le sécukinumab, l'ixékizumab et l'ustekinumab ainsi que sur quatre autres traitements qui ne figurent pas sur les listes des médicaments pour le traitement de cette condition. Les paramètres analysés incluent notamment la réponse ACR20 et ACR50 ainsi que le *Psoriatic Arthritis Response Criteria* (PsARC). Ce dernier paramètre n'est toutefois pas retenu, car il ne faisait pas partie des analyses principales des études cliniques et il n'est pas utilisé en pratique clinique. La

méta-analyse présente deux analyses principales d'efficacité : la première inclut 31 études et porte sur les patients n'ayant jamais reçu d'ARMM en deuxième intention, y compris les agents biologiques, alors que la deuxième inclut 15 études et porte sur les patients ayant déjà été traités par ceux-ci.

L'appréciation par l'INESSS de cette méta-analyse est la suivante :

- La stratégie de recherche est peu détaillée, mais le choix des études incluses est approprié.
- Le type d'analyse utilisé de même que les paramètres d'efficacité choisis sont adéquats.
- Des sources d'hétérogénéité pouvant affecter la validité interne de la méta-analyse ont été soulignées, les principales étant les suivantes :
  - Certaines caractéristiques de base varient entre les patients des différentes études ou sont manquantes et la mesure des paramètres d'évaluation a été effectuée à des moments variables selon les études.
  - Des études dont la population est mixte, c'est-à-dire traitée antérieurement ou non par des agents biologiques, ont été incluses dans l'analyse portant sur les patients n'en ayant jamais reçu. Il en est de même pour l'analyse portant sur les patients ayant déjà été traités par des agents biologiques.
  - La variation entre les études du taux de réponse des groupes placebo est notable, cependant, des ajustements ont été effectués à cet égard, ce qui est acceptable.
- Il n'y a pas eu de comparaison de l'innocuité, ce qui est déploré.
- Des analyses de sensibilité ont été effectuées pour valider la robustesse des estimations en retirant les études à population mixte et celles portant sur des médicaments qui ne sont pas inscrits sur les listes, ce qui est jugé adéquat.

En ce qui concerne les patients n'ayant jamais reçu d'agents biologiques, les résultats indiquent notamment que l'upadacitinib 15 mg aurait une efficacité similaire aux anti-TNF $\alpha$ , à l'ixékizumab et au sécukinumab 300mg. L'upadacitinib aurait une efficacité supérieure à l'ustekinumab 45 mg et au sécukinumab 150 mg. Toutefois, la plausibilité de ces hypothèses est remise en doute en raison des constats antérieurs de l'INESSS lors de l'évaluation du sécukinumab (INESSS 2018a) et de l'ixékizumab (INESSS 2018b). En effet, lors de ces évaluations, il a été considéré que ces deux traitements avaient une efficacité comparable aux anti-TNF $\alpha$  et à l'ustékinumab. À la lumière de ces constats et de l'avis des experts consultés, l'efficacité de l'upadacitinib est plutôt considérée comme similaire aux autres agents biologiques chez les patients n'ayant jamais reçu un de ces traitements.

Pour ce qui est des patients ayant déjà reçu au moins un agent biologique, les résultats indiquent notamment que l'upadacitinib 15 mg aurait une efficacité similaire au sécukinumab, à l'ixékizumab et à l'ustekinumab. Pour ce qui est des anti-TNFα, ils n'ont pas été inclus dans cette analyse. Or, lors des évaluations antérieures de l'ixékizumab et du sécukinumab, leur efficacité a également été jugée comparable à celle des autres agents biologiques, dont les anti-TNFα. Par conséquent, l'efficacité de l'upadacitinib est considérée comme similaire à celle des autres agents biologiques chez les patients ayant déjà reçu au moins un de ces traitements. Ce constat est aussi appuyé par les experts consultés.

# Innocuité comparativement aux autres agents biologiques

En ce qui a trait à l'innocuité comparative chez les patients n'ayant jamais reçu d'agents biologiques, l'étude SELECT-PsA 1 indique que l'upadacitinib et l'adalimumab ont une innocuité globalement comparable. De plus, lors de l'évaluation de l'ixékizumab en 2018, il a été considéré que l'innocuité de ce

dernier était comparable à celles de tous les anti-TNF $\alpha$ , dont l'adalimumab, ainsi qu'à celle du sécukinumab et de l'ustékinumab. Ainsi, il semble plausible que l'innocuité de l'upadacitinib soit globalement similaire à celle des agents biologiques chez cette population.

Quant à l'innocuité comparative chez les patients ayant déjà reçu au moins un agent biologique, aucune donnée ne compare l'upadacitinib à l'un de ces agents. Cependant, le profil d'innocuité de l'upadacitinib provenant des essais SELECT-PsA 2 et SELECT-PsA 1 semble similaire chez les deux populations, soit chez des patients qui ont reçu ou non antérieurement un agent biologique respectivement. Par ailleurs, il est peu plausible que l'exposition antérieure à un agent biologique ait un effet sur le profil d'innocuité des agents administrés subséquemment. Par conséquent, l'innocuité de l'upadacitinib est aussi jugée similaire à celle des agents biologiques chez les patients ayant déjà reçu au moins un agent biologique.

#### Perspective du patient

Au cours de l'évaluation de l'upadacitinib, l'INESSS a reçu une lettre commune de la société de l'arthrite et de la Canadian Arthritis Patient Alliance, une lettre commune de l'Association canadienne pour les patients atteints de psoriasis et du Réseau canadien du psoriasis ainsi qu'une lettre de l'Association canadienne de spondylarthrite.

Les informations soumises à l'INESSS proviennent notamment de sondages réalisés auprès de patients. Ces derniers mentionnent que la maladie entraîne de la raideur, de la douleur et de l'enflure aux articulations. Les symptômes de la maladie affectent leur quotidien, dont leur vie familiale, leur travail, leur loisir ainsi que leur sommeil, et entraînent de l'isolement. Certains rapportent également que la douleur, la fatigue et le manque d'énergie qu'occasionne la maladie peuvent être invalidants.

Par ailleurs, les patients veulent avoir accès à des médicaments qui sont efficaces pour contrôler leur arthrite psoriasique, mais également leur psoriasis, en plus d'être bien tolérés. De plus, un traitement par voie orale est plus pratique et permet d'éviter les douleurs à l'injection. Par ailleurs, de nombreux patients mentionnent avoir utilisé différents ARMM standards, mais certains disent avoir ressenti des effets indésirables ou ne pas avoir obtenu de résultat satisfaisant. Quelques-uns ont utilisé l'upadacitinib et rapportent que ce médicament a eu un effet rapide après le début du traitement. Il a permis de diminuer l'enflure et la douleur causées par l'arthrite psoriasique et d'améliorer leur psoriasis.

# Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu deux lettres de cliniciens. Les éléments mentionnés proviennent de ces lettres, ainsi que de l'opinion des cliniciens qu'il a consultés.

Certains cliniciens mentionnent que malgré l'arsenal thérapeutique disponible, il reste un besoin à combler. En effet, les patients peuvent avoir une réponse inadéquate ou une perte de réponse au fil du temps avec les agents actuellement disponibles. Un nouveau médicament au mécanisme d'action différent est pertinent, d'autant plus dans un contexte où les options thérapeutiques sont plus limitées pour le traitement de l'arthrite psoriasique comparativement à la polyarthrite rhumatoïde. De plus, certains cliniciens rapportent que l'administration par voie orale est particulièrement intéressante, contrairement à certains médicaments injectables qui nécessitent des ressources supplémentaires pour l'injection ou pour l'enseignement au patient à cet effet. Par ailleurs, ils mentionnent que les études démontrent l'efficacité de l'upadacitinib, que les patients aient eu ou non un échec d'un agent biologique.

De plus, selon les données et l'expérience acquise avec ce médicament en polyarthrite rhumatoïde, il semble sécuritaire.

# 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 de l'upadacitinib est reconnue pour le traitement de l'arthrite psoriasique modéré ou grave.

# Motifs de la position unanime

- Chez les patients ayant reçu ou non antérieurement des agents biologiques, l'upadacitinib est plus efficace que le placebo pour soulager les symptômes évalués par les paramètres mesurant l'atteinte d'une réponse ACR20 et ACR50. De plus, il est non inférieur à l'adalimumab pour ce qui est de l'atteinte d'une réponse ACR20 chez les patients n'ayant jamais reçu d'agent biologique.
- Chez les patients ayant reçu ou non antérieurement des agents biologiques, l'upadacitinib est plus efficace que le placebo pour améliorer l'état fonctionnel. De plus, il permet de diminuer la progression des dommages structuraux chez les patients qui n'ont jamais reçu d'agent biologique.
- Tous ces bénéfices cliniques de l'upadacitinib se sont maintenus sur une période allant jusqu'à 56 semaines, et ce, chez les sujets ayant reçu ou non antérieurement des agents biologiques.
- L'upadacitinib est considéré comme ayant une efficacité et une innocuité globalement comparables à celles des agents biologiques inscrits sur les listes des médicaments pour l'arthrite psoriasique.
- Du fait de son mécanisme d'action différent et de son administration par voie orale, l'upadacitinib représente une option thérapeutique additionnelle pertinente qui pourrait répondre à un besoin de santé chez certains patients.

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

Le prix de vente garanti d'un comprimé de 15 mg d'upadacitinib est de 46,19 \$. Son coût de traitement annuel, à raison d'un comprimé une fois par jour, est de 16 860 \$. Il se situe dans l'intervalle de celui des agents biologiques (12 360 à 24 720 \$ pour la première année et 9 270 à 21 559 \$ pour les années subséquentes). Le coût de ces agents est calculé, le cas échéant, pour une personne de 76 kg.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse coût-utilité non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a notamment pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental de l'upadacitinib comparativement aux différents agents biologiques remboursés pour le traitement de l'arthrite psoriasique modérée ou grave. Cette analyse concerne deux populations distinctes, soit celle n'ayant jamais reçu d'agent biologique et celle ayant déjà reçu au moins un agent biologique. Le paramètre d'efficacité principal est la réponse PsARC, critère composite de réponse spécifique à l'arthrite psoriasique utilisé par l'European Medicines Agency (EMA). À partir des données issues de la méta-analyse en réseau précitée, le fabricant intègre dans son modèle pharmacoéconomique une efficacité différentielle de l'upadacitinib comparativement aux différents agents biologiques. Or, l'INESSS a une interprétation différente des résultats. Dans un premier temps, l'utilisation de la réponse PsARC comme paramètre

d'efficacité afin de définir les répondeurs aux traitements est déplorée. En effet, comme mentionné précédemment, celui-ci n'est pas le paramètre d'évaluation principal des études cliniques. De plus, selon l'avis d'experts, ce paramètre n'est pas utilisé en pratique clinique. Par conséquent, le paramètre d'évaluation principal des études SELECT-PsA 1 et SELECT-PsA 2, soit l'atteinte de la réponse ACR20, a plutôt été retenu par l'INESSS afin de réaliser son analyse. En s'appuyant sur ce paramètre, il conclut que l'upadacitinib aurait plutôt une efficacité similaire à celles de l'ensemble des agents biologiques, et ce, dans les deux populations. Il est à noter que l'effet des traitements entre les populations peut différer, néanmoins, ceci s'applique également à l'ensemble des traitements comparateurs inclus dans l'analyse. En ce qui a trait à l'innocuité, celle-ci est également jugée similaire à celle de ces agents, d'après l'étude SELECT-PsA 1 et les évaluations antérieures pour cette indication (INESSS 2018a et INESSS 2018b). L'INESSS estime donc qu'une l'analyse de minimisation des coûts constitue un devis adéquat.

Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant l'upadacitinib aux agents biologiques remboursés pour le traitement de l'arthrite psoriasique modérée ou grave, selon un horizon temporel de trois ans (INESSS)

Médicament	Coût <sup>a</sup>	Parts de marché <sup>b</sup>		
SCÉNARIO DE BASE				
Upadacitinib	52 676 \$	S. O.		
Coût moyen pondéré	46 063 \$ <sup>c</sup>			
Adalimumab	38 316 \$	36 %		
Certolizumab pegol	52 780 \$	2 %		
Étanercept	39 869 \$	1 %		
Golimumab	54 190 \$	6 %		
Infliximab	48 275 \$ <sup>d</sup>	46 %		
Ixékizumab	62 907 \$	2 %		
Sécukinumab	58 379 \$	6 %		
Ustekinumab	61 180 \$	1 %		
ANALYSES DE SENSIBILITÉ DÉTERMINISTES : SCÉNARIO INFÉRIEUR <sup>e</sup>	41 904 \$	S. O.		
ANALYSES DE SENSIBILITÉ DÉTERMINISTES : SCÉNARIO SUPÉRIEUR <sup>f</sup>	49 257 \$	S. O.		

- S.C.: Sous-cutanée; I.V.: Intraveineuse; s. o.: Sans objet.
- a Les estimations incluent les coûts d'acquisition du médicament, ainsi que ceux des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- b Parts obtenues à partir des statistiques de facturation de la RAMQ pour la période du 1<sup>er</sup> mars 2020 au 28 février 2021, selon le nombre d'ordonnances standardisées pour 30 jours.
- c Le coût moyen pondéré pour la perspective du ministère de la Santé et des Services sociaux est présenté dans le tableau. Selon la perspective sociétale, le coût moyen pondéré serait plutôt de 47 020 \$, alors qu'il demeure inchangé pour l'upadacitinib, celui-ci étant administré oralement. Le calcul se base sur le taux d'emploi et la rémunération moyenne de personnes âgées de 50 ans (études SELECT-PSA 1 et 2), provenant de l'Institut de la statistique du Québec; 3 heures sont supposées pour chaque déplacement pour l'administration de la formulation I.V. et 1,5 heure pour celle de la formulation S.C. Pour cette dernière, conformément à l'avis d'experts, il est présumé que 10 % des personnes pourraient nécessiter l'aide d'un professionnel de la santé pour son administration. Ce pourcentage s'établit à 100 % pour la formulation I.V.
- d Les estimations tiennent compte du fait que 51 % des patients recevront l'infliximab toutes les huit semaines en traitement de maintien, d'après les statistiques de facturation de la RAMQ. De plus, 2 % des patients traités par infliximab recevront le traitement d'Inflectra<sup>MC</sup> (525 \$ par rapport à 493 \$).
- e Les estimations sont réalisées en tenant compte des dosages les plus faibles de la monographie de produit, le cas échéant.
- f Les estimations sont réalisées en tenant compte des dosages les plus élevés de la monographie de produit, le cas échéant.

Il en ressort que, sur un horizon temporel de trois ans et selon une perspective du ministère de la Santé et des Services sociaux, le traitement d'un patient par l'upadacitinib plutôt que par les agents biologiques s'accompagne de bénéfices de santé similaires, mais constitue une option plus coûteuse (6 613 \$).

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

# Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement de l'upadacitinib pour le traitement de l'arthrite psoriasique modérée ou grave. Elle repose principalement sur des données

de ventes provenant d'IQVIA<sup>MC</sup>, des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Patients admissibles	Patients naïfs et expérimentés <sup>a</sup>	Patients naïfs et expérimentés <sup>b</sup>
Nombre de patients recevant un médicament biologique pour traiter une spondylarthropathie au Canada	•	
Proportion de patients atteints d'arthrite psoriasique	%	
Proportion de patients québécois	%	S. O.
Taux de couverture du régime public d'assurance médicaments	%	
Nombre de patients admissibles au traitement (sur 3 ans)	, et	
Nombre d'ordonnances standardisées (sur 3 ans)	S. O.	3 768, 8 409 et 12 297 <sup>c</sup>
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché de l'upadacitinib (sur 3 ans)	, et %	3, 6 et 13 %
	Agents biologiques	Agents biologiques
	actuellement	actuellement
Provenance de ses parts de marché	remboursés pour	remboursés pour
	l'arthrite psoriasique	l'arthrite psoriasique
		(proportionnellement)
COÛT DES TRAITEMENTS		
Coût de traitement moyen par patient <sup>d</sup>	Annuel	Par ordonnance <sup>e</sup>
upadacitinib	\$	1 463 \$
adalimumab	\$	1 084 \$
certolizumab pegol	\$	1 475 \$
étanercept	à \$	1 107 \$
golimumab	\$	1 505 \$
infliximab	à \$f	1 407 \$ <sup>g</sup>
ixékizumab	\$	1 751 \$
sécukinumab	\$	1 222 \$
ustekinumab	\$	1 821 \$

- s. o.: Sans objet.
- a La population expérimentée fait référence à l'ensemble des patients n'ayant pas répondu à un traitement par un agent biologique.
- b La population expérimentée fait référence aux patients n'ayant pas répondu à un traitement par un agent biologique et qui changeraient de thérapie.
- c Le nombre total d'ordonnances standardisées de 30 jours chez les patients naïfs et expérimentés est estimé à partir d'une projection des données de facturation de la RAMQ s'échelonnant de mars 2017 à février 2021. Ces estimations tiennent compte d'un taux d'abandon annuel du traitement ainsi que de la persistance thérapeutique.
- d Il inclut le coût moyen des services professionnels du pharmacien et le coût de la marge bénéficiaire du grossiste.
- e Le coût de traitement moyen a été pondéré selon les parts de marché détenues par les différentes formulations du médicament, le cas échéant.
- f Ce coût est calculé pour une personne de 87 kg.
- g Ce coût est calculé pour une personne de 76 kg.

Selon le fabricant, des économies de \$\ \$\\$\$ sont attendues sur le budget de la RAMQ au cours des 3 premières années suivant l'inscription de l'upadacitinib, et ce, pour le traitement de patients.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate, notamment car elle se base sur des données canadiennes de ventes d'agents biologiques dans cette indication. Toutefois, il a plutôt utilisé les statistiques de facturation de la RAMQ afin de diminuer l'incertitude quant à la population admissible. Celles-ci couvrent la période du 1<sup>er</sup> mars 2017 au 28 février 2021 et ont permis de déterminer le nombre d'ordonnances standardisées (30 jours). En outre, certains paramètres ont été modifiés et les modifications ci-dessous ont le plus d'effet sur les résultats :

- Patients admissibles: Le fabricant émet l'hypothèse selon laquelle une proportion de patients atteints d'arthrite psoriasique présentement traités à l'aide d'un agent biologique changerait pour l'upadacitinib. De son côté, l'INESSS considère que les nouveaux patients atteints d'arthrite psoriasique et ceux ayant déjà reçu au moins un agent biologique et qui changeraient pour une autre thérapie seraient admissibles à l'upadacitinib. Afin d'estimer cette dernière population, il sélectionne uniquement les patients qui changeraient naturellement dans une année, en supposant que l'upadacitinib n'augmenterait pas cette proportion annuelle. Cette modification diminue le nombre de patients admissibles.
- Scénario statu quo: L'INESSS prend en considération la mise en application de la mesure de transition aux médicaments biosimilaires pour les patients utilisant des médicaments biologiques de référence, publiée dans l'<u>Infolettre de la RAMQ</u>. En d'autres termes, le scénario statu quo de l'analyse (scénario sans inscription de l'upadacitinib) suppose un transfert intégral (100 %) des patients actuellement traités par un médicament biologique de référence vers les biosimilaires; cela fait que, dès les premiers mois de l'analyse, le médicament de référence ne détient plus aucun marché.
- Coût de traitement moyen par patient: Pour calculer le coût annuel de traitement par patient, le fabricant considère le coût de chacun des traitements, tant des produits de référence que des versions biosimilaires. Cela fait qu'annuellement, le coût de traitement moyen pondéré des comparateurs est supérieur à celui de l'upadacitinib. Toutefois, en raison de la directive précitée, lorsqu'une version biosimilaire d'un médicament biologique est inscrite, seule celle-ci est considérée dans l'analyse de l'INESSS, ce qui porte le coût moyen pondéré d'une ordonnance des comparateurs en deçà de celui de l'upadacitinib. C'est pourquoi, plutôt que de générer des économies, le transfert des parts de marché vers l'upadacitinib générera des coûts.

Impacts budgétaires de l'inscription de Rinvoq<sup>™</sup> sur les listes des médicaments pour le traitement de l'arthrite psoriasique modérée ou grave (INESSS)

•	•	•		
	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ <sup>a</sup>	158 759 \$	709 498 \$	2 246 508 \$	3 114 765 \$
Nombre d'ordonnances	113	505	1 599	2 217
IMPACT NET <sup>b</sup>				
RAMQ	15 513 \$	67 448 \$	211 209 \$	294 170 \$
Analysas da sansihilitá	Sur 3 ans, coûts les p	us faibles <sup>c</sup>		219 531 \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les p	us élevés <sup>d</sup>	365 884 \$	

- a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- b Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- c Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une réduction des prises de parts de marché de 25 % de l'upadacitinib (2, 5 et 10 %, sur 3 ans).
- d Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation des prises de parts de marché de 25 % de l'upadacitinib (4, 8 et 16 %, sur 3 ans).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts d'environ 294 000 \$ pourraient être engendrés sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant l'inscription de l'upadacitinib pour le traitement de l'arthrite psoriasique modérée ou grave, pour le remboursement d'environ 2 220 ordonnances standardisées.

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

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'inscrire Rinvoq<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments pour le traitement de l'arthrite psoriasique modérée ou grave.

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

### Motifs de la position unanime

- L'upadacitinib est efficace pour soulager les symptômes, améliorer l'état fonctionnel et ralentir les dommages structuraux.
- Ces bénéfices cliniques de l'upadacitinib se sont maintenus sur une période allant jusqu'à 56 semaines.
- L'upadacitinib est considéré comme ayant une efficacité et une innocuité globalement comparables à celles des agents biologiques inscrits sur les listes des médicaments pour l'arthrite psoriasique.
- L'upadacitinib représente une option thérapeutique additionnelle pertinente qui pourrait répondre à un besoin de santé chez certains patients.
- Le coût de traitement par l'upadacitinib est supérieur au coût moyen pondéré des agents biologiques actuellement remboursés pour l'arthrite psoriasique, et ce, pour des bénéfices de santé jugés similaires. Ainsi, il est jugé non efficient.
- Le remboursement de l'upadacitinib pour cette indication engendrerait sur le budget de la RAMQ des coûts de l'ordre de 294 000 \$ sur trois ans.

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

### INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- À partir des analyses économiques, chaque réduction de 1 % du prix de l'upadacitinib réduit de 31 148 \$ l'impact budgétaire net sur trois ans. À titre d'exemple, une baisse de prix de 13 % serait requise pour atteindre le coût moyen pondéré.
- Les analyses économiques du présent avis reposent sur les prix de vente garantis et ne tiennent pas compte des ententes d'inscription confidentielles des agents biologiques actuellement remboursés pour l'arthrite psoriasique. Un rabais ou une ristourne sur ces médicaments augmentent l'inefficience de l'upadacitinib. L'impact budgétaire net est également négativement influencé.

### PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Association Canadienne des patients atteints de psoriasis.** Le rhumatisme psoriasique. [En ligne. Page consultée le 14 juin 2021]: <a href="https://canadianpsoriasis.ca/index.php/fr/le-rhumatisme-psoriasique">https://canadianpsoriasis.ca/index.php/fr/le-rhumatisme-psoriasique</a>
- **Gouvernement du Québec.** Médicaments biosimilaires. Québec, Qc, 2021. [En ligne. Page consultée le 15 juillet 2021]: <a href="https://www.quebec.ca/sante/systeme-et-services-de-sante/medicaments-biosimilaires">https://www.quebec.ca/sante/systeme-et-services-de-sante/medicaments-biosimilaires</a>
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Cosentyx<sup>MC</sup> Arthrite psoriasique. Québec, Qc: INESSS;2018a. [En ligne. Page consultée le 14 juin 2021]:
   <a href="https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription medicaments/Avis au ministre/Juillet 2018/Cose">https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription medicaments/Avis au ministre/Juillet 2018/Cose</a>
   <a href="https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription medicaments/Avis au ministre/Juillet 2018/Cose</a>
   <a href="https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription medicaments/Avis au ministre/Juillet 2018/Cose</a>
   <a href="https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription">https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription medicaments/Avis au ministre/Juillet 2018/Cose</a>
   <a href="https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription">https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription medicaments/Avis au ministre/Juillet 2018/Cose</a>
   <a href="https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription">https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription</a>
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Talz<sup>MC</sup> Arthrite psoriasique. Québec, Qc: INESSS;2018b. [En ligne. Page consultée le 14 juin 2021]:
   <a href="https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription medicaments/Avis au ministre/Septembre 2018/Taltz ArthPso 2018 08.pdf">https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription medicaments/Avis au ministre/Septembre 2018/Taltz ArthPso 2018 08.pdf</a>
- McInnes IB, Anderson JK, Magrey M, et coll. Trial of upadacitinib and adalimumab for psoriatic arthritis. N Engl J Med 2021;384(13):1227-39.
- Mease PJ, Lertratanakul A, Anderson JK et coll. Upadacitinib for psoriatic arthritis refractory to biologics: SELECT-PSA 2. Ann Rheum Dis 2021a;80(3):312-20. doi:10.1136/annrheumdis-2020-218870.
- Mease PJ, Lertratanakul A, Papp K, et coll. Upadacitinib in patients with psoriatic arthritis and inadequate response to biologics: 56-week data from the Phase 3 SELECT-PsA 2 study. Rheumatol Ther 2021b. doi: 10.1007/s40744-021-00305-z.

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.

# **TRIKAFTA**MC

# Traitement de la fibrose kystique

### Avis transmis au ministre en août 2021

Marque de commerce : Trikafta

Dénomination commune : Élexacaftor/tézacaftor/ivacaftor et ivacaftor (emballage combiné)

Fabricant : Vertex Forme : Trousse

Teneurs: 100 mg - 50 mg - 75 mg et 150 mg

# **Inscription – Avec conditions**

### RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Trikafta<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments pour le traitement de la fibrose kystique (FK), selon certaines conditions.

L'INESSS reconnaît, à la lumière des données analysées, que cette association de médicaments procure des bénéfices cliniques significatifs chez les patients atteints de FK et qu'elle répondrait davantage au besoin de santé que tout autre médicament actuellement sur le marché. Cependant, en raison de son coût d'acquisition très élevé, cette option est jugée hautement inefficiente et est associée à un fardeau budgétaire très important. Par conséquent, l'INESSS estime qu'il ne serait pas juste ni raisonnable d'inscrire cette association sur les listes des médicaments au prix soumis. Son inscription est recommandée dans la mesure où les conditions suivantes sont respectées.

### **Conditions**

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

# Indication reconnue pour le paiement

- pour le traitement de la fibrose kystique, chez les personnes :
  - âgées de 12 ans ou plus;
  - présentant une mutation ΔF508 sur au moins un allèle du gène régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique (gène *CFTR*);
  - présentant un volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) d'au plus 90 % de la valeur prédite;
    - et
  - n'ayant pas reçu de greffe pulmonaire.

Lors de la demande initiale, le médecin doit fournir :

- le pourcentage de la valeur prédite du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS);
- le score du domaine respiratoire du questionnaire révisé sur la fibrose kystique (CFQ-R);
- le nombre d'exacerbations pulmonaires ayant nécessité une antibiothérapie au cours des 12 derniers mois.

L'autorisation initiale est donnée pour une période maximale de 6 mois.

Lors de la première demande pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir les données permettant de démontrer les effets cliniques bénéfiques du traitement, soit :

 une amélioration de la valeur prédite du VEMS de 5 % ou plus par rapport à la valeur prétraitement;

ou

• une amélioration de la qualité de vie, démontrée par une amélioration d'au moins 4 points sur le score du domaine respiratoire du CFQ-R par rapport à la valeur prétraitement;

Lors des demandes subséquentes pour la poursuite du traitement, le médecin doit fournir les données permettant de démontrer les effets cliniques bénéfiques du traitement, soit :

• le maintien d'une amélioration du VEMS d'au moins 5 % de la valeur prédite par rapport à la valeur prétraitement;

OΠ

 le maintien d'une amélioration de la qualité de vie, démontrée par une amélioration d'au moins 4 points sur le score du domaine respiratoire du CFQ-R, par rapport à la valeur prétraitement;

ou

• une diminution de la fréquence des exacerbations pulmonaires ayant nécessité une antibiothérapie d'au moins 20 % par rapport à l'évaluation prétraitement.

Les demandes subséquentes de poursuite de traitement sont autorisées pour une période maximale de 12 mois.

Il est à noter que dans tous les cas, le VEMS doit être mesuré lorsque l'état du patient est stable, en l'absence d'exacerbation pulmonaire.

Il est à noter que le traitement d'association élexacaftor/tézacaftor/ivacaftor n'est pas autorisé en combinaison avec un autre médicament correcteur ou potentialisateur de la protéine CFTR.

Les autorisations sont accordées à raison de deux comprimés d'association triple (élexacaftor 100 mg/tézacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg) le matin et d'un comprimé de 150 mg d'ivacaftor le soir.

### **AVANT-PROPOS**

Dans les présents travaux, un groupe d'experts, comprenant notamment des professionnels de la santé dont la pratique est axée sur la prise en charge de patients atteints de FK, a été formé. Cela s'ajoute à une consultation pancanadienne de spécialistes, menée conjointement par l'Agence canadienne des

médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) et l'INESSS. Un panel consultatif regroupant des représentants d'associations de patients a également été formé pour s'assurer que les intérêts, les besoins et les perspectives des personnes atteintes de FK étaient pris en considération dans cette évaluation. La méthodologie relative à la consultation des représentants d'associations de patients est décrite dans l'annexe (INESSS 2021).

# Évaluation

#### **DESCRIPTION DU MÉDICAMENT**

Trikafta<sup>MC</sup> est une association médicamenteuse à doses fixes regroupant l'élexacaftor, le tézacaftor et l'ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) qui agit de façon synergique sur la protéine régulatrice de la conduction transmembranaire (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*), ou protéine CFTR, laquelle est un canal ionique permettant l'hydratation des sécrétions dans plusieurs organes, dont les poumons. L'élexacaftor et le tézacaftor sont des correcteurs de la protéine CFTR; ils favorisent sa maturation et son transport jusqu'à la surface des cellules. L'ivacaftor est un potentialisateur de cette protéine; il augmente la probabilité d'ouverture du canal afin d'améliorer le transport transmembranaire des ions chlorure. Ces mécanismes d'action complémentaires ont pour but d'augmenter le nombre de protéines CFTR à la surface des cellules et d'améliorer leur fonctionnalité. Cette association s'administre par voie orale et est indiquée pour le traitement de la FK chez les personnes âgées de 12 ans ou plus qui présentent une mutation ΔF508 sur au moins un allèle du gène *CFTR*.

### CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la première évaluation de Trikafta<sup>MC</sup> par l'INESSS, évaluation commencée avant l'octroi de l'avis de conformité de Santé Canada et réalisée dans le cadre d'un processus d'évaluation aligné avec Santé Canada et l'ACMTS.

### **VALEUR THÉRAPEUTIQUE**

### Contexte de la maladie

La FK est une maladie génétique mortelle à transmission autosomale récessive touchant un nouveau-né sur 3 600 au Canada (Fibrose kystique Canada 2019) et un nouveau-né sur 2 500 au Québec (gouvernement du Québec). En 2019, près de 1 200 personnes étaient atteintes de cette maladie au Québec (Fibrose kystique Canada). Depuis la mise en place en 2018 d'un programme provincial de dépistage néonatal, la FK est diagnostiquée dès les premières semaines de vie dans la majorité des cas. Bien qu'aucun traitement ne permette de la guérir, l'amélioration et la précocité de sa prise en charge, notamment par les thérapies respiratoires, la nutrition et l'antibiothérapie, ont permis, au cours des dernières décennies, d'allonger considérablement l'espérance de vie médiane des personnes atteintes, laquelle atteint maintenant plus de 50 ans (Fibrose kystique Canada). Toutefois, malgré les avancements, le décès prématuré des personnes atteintes demeure inévitable.

La FK résulte d'une anomalie du gène *CFTR* codant pour la protéine CFTR, laquelle permet de réguler l'absorption et la sécrétion de sel et d'eau à travers les épithéliums de divers tissus, dont ceux des voies respiratoires, des glandes sudoripares, du tractus gastro-intestinal et du système reproducteur masculin (Edmondson 2021, Shteinberg 2021). Lorsque ce gène est muté, l'expression des protéines CFTR à la

surface des cellules peut être réduite et leur fonctionnement peut être altéré. Sur le plan respiratoire, cela se traduit par une accumulation de mucus visqueux et épais menant à des infections pulmonaires récurrentes, de l'inflammation, des lésions pulmonaires progressives et, ultimement, au déclin de la fonction respiratoire (Edmondson, Shteinberg). L'atteinte pulmonaire est responsable de la majorité des décès des personnes atteintes de FK (Edmondson). Sur le plan digestif, la dysfonction des protéines CFTR peut causer une insuffisance pancréatique exocrine, laquelle affecte la digestion des aliments et l'absorption des vitamines, et peut induire un retard de croissance durant l'enfance ainsi qu'un diabète lié à FK à un âge plus avancé. Parmi les autres complications possibles de la maladie, notons les troubles gastro-intestinaux, les troubles hépatiques, les troubles sinusaux, l'ostéopénie, ainsi que l'infertilité masculine (Edmondson).

La nature des symptômes, la vitesse de leur survenue et la gravité de l'atteinte clinique varient d'un individu à l'autre selon le type de mutation en cause et certains facteurs encore mal connus. Plus de 2 000 mutations différentes du gène CFTR ont été observées chez les personnes atteintes de FK. Elles peuvent être classées en cinq grandes catégories, en fonction de leur répercussion sur la production et la fonction de la protéine CFTR (Fibrose kystique Canada). Les mutations de classe I à III sont associées à une maladie sévère en raison de l'activité minimale ou nulle des protéines CFTR produites : les mutations de classe I interrompent la synthèse de la protéine CFTR, les mutations de classe II, dont la mutation ΔF508, entraînent un repliement anormal de la protéine CFTR ainsi que sa dégradation prématurée, et les mutations de classe III, dont la mutation G551D, entraînent un défaut d'ouverture du canal. Les mutations de classe IV et V sont associées à une fonction résiduelle de la protéine : les mutations de classe IV affectent la circulation des ions chlorure dans le canal et celles de classe V entraînent une insuffisance de la production de protéines CFTR. Les patients présentant une mutation de classe I à III sur les deux allèles du gène CFTR sont plus susceptibles de développer la forme classique de la maladie, laquelle se caractérise par une atteinte pulmonaire plus importante, une insuffisance pancréatique et une évolution plus rapide de la maladie. Les patients FK présentant une mutation associée à une fonction résiduelle de la protéine CFTR sur au moins un allèle du gène CFTR développent généralement une maladie plus légère dont l'évolution est moins rapide. La prévalence des diverses mutations causant la FK présente des disparités régionales. Selon le rapport annuel de 2019 du Registre canadien sur la fibrose kystique, près de 90 % des patients atteints de FK seraient porteurs d'au moins une mutation ΔF508 du gène CFTR, dont près de la moitié seraient homozygotes pour cette mutation.

Les soins de soutien offerts aux patients reposent sur la prise en charge des symptômes et la prévention des complications. Ils comprennent notamment la physiothérapie respiratoire (tels le drainage postural et la percussion thoracique) et les traitements pharmacologiques. Parmi les traitements inscrits sur les listes des médicaments, on compte des bronchodilatateurs, des anti-inflammatoires, des agents mucolytiques, des antibiotiques, des vitamines liposolubles ainsi que des préparations d'enzymes pancréatiques. Chez certains patients dont l'insuffisance respiratoire est particulièrement avancée, une greffe pulmonaire peut être envisagée. La prise en charge agressive de la maladie par ces traitements permet de retarder le déclin de la fonction respiratoire, mais la prise quotidienne de nombreux médicaments, dont certains nécessitent un temps important d'administration, impose un lourd fardeau aux patients.

Outre Trikafta<sup>MC</sup>, trois autres modulateurs de la protéine CFTR sont commercialisés au Canada pour le traitement de la FK : l'ivacaftor (IVA, Kalydeco<sup>MC</sup>), l'association lumacaftor/ivacaftor (LUM/IVA, Orkambi<sup>MC</sup>)

et l'association tézacaftor/ivacaftor (TEZ/IVA, Symdeko<sup>MC</sup>). Toutefois, aucun de ceux-ci n'est actuellement inscrit sur les listes des médicaments. Parmi les évaluations antérieures réalisées par l'INESSS, seule la valeur thérapeutique de l'ivacaftor chez les patients FK présentant une mutation G551D du gène *CFTR* a été reconnue, mais une recommandation de refus d'inscription a été émise, notamment en raison de l'inefficience du médicament, et la décision du ministre a été de ne pas l'inscrire sur les listes des médicaments (INESSS 2013).

#### Besoin de santé

Les traitements actuellement offerts aux patients permettent de soulager les symptômes de la maladie et de prévenir certaines complications. Bien que les améliorations apportées à la prise en charge de la maladie aient permis d'augmenter la survie des patients, aucun de ces traitements ne permet de renverser le cours de la maladie, d'empêcher le déclin prématuré de la fonction respiratoire ou de prévenir le recours à la greffe pulmonaire; le décès prématuré des personnes atteintes demeure inévitable. De plus, l'administration quotidienne de ces nombreux traitements représente un fardeau important pour les patients et les proches aidants. Ainsi, il existe un besoin de nouvelles options capables d'atteindre efficacement ces objectifs thérapeutiques, et dont l'administration et la gestion seraient facilitées. Des options bien tolérées pouvant améliorer la qualité de vie des patients sont également recherchées.

# Analyse des données

Pour l'évaluation de la valeur thérapeutique de l'association ELX/TEZ/IVA, les études 102 (Middleton 2019), 103 (Heijerman 2019), 104 (manuscrit non publié), 105 (Griese 2021 et rapport d'essai clinique non publié), 109 (manuscrit non publié), de même que les publications d'O'Shea (2021) et de Burgel (2021) ont été retenues. Une comparaison indirecte non publiée soumise par le fabricant a également été appréciée. Par ailleurs, étant donné que l'association TEZ/IVA est utilisée comme comparateur dans plusieurs des études portant sur ELX/TEZ/IVA et que ce médicament n'a jamais été évalué par l'INESSS, les études EVOLVE (Taylor-Cousar 2017), EXPAND (Rowe 2017) et EXTEND (Flume 2021) ont été examinées pour en évaluer son efficacité.

### Efficacité de l'association ELX/TEZ/IVA

Patients ayant un volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) d'au moins 40 % et d'au plus 90 % de la valeur prédite

Les études 102, 103, 104 et 109 sont des études de phase III, multicentriques, à répartition aléatoire, à double insu et d'une durée variant de 4 à 24 semaines. Elles ont pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association ELX/TEZ/IVA par rapport à celles d'un placebo (étude 102) ou d'un comparateur actif (l'association TEZ/IVA pour les études 103, 104 et 109, ou l'IVA pour un sous-groupe de patients de l'étude 104). Le devis des études 103, 104 et 109 inclut, avant la répartition aléatoire, une période de traitement initial à devis ouvert de quatre semaines au cours de laquelle tous les patients reçoivent le même modulateur de la protéine CFTR que celui utilisé comme comparateur. Pour être inclus dans ces études, les patients devaient avoir un diagnostic de FK, être âgés d'au moins 12 ans et présenter un VEMS d'au moins 40 % et d'au plus 90 % de la valeur prédite. Les patients inclus présentaient tous au moins une mutation ΔF508 du gène *CFTR*, mais le type de mutation sur l'autre allèle du gène différait entre les études. Les études 103 et 109 incluaient des patients homozygotes pour la mutation ΔF508 du gène *CFTR*, c'est-à-dire présentant une mutation ΔF508 sur les deux allèles de ce gène. L'étude 102 incluait des patients dont le gène *CFTR* présentait une mutation ΔF508 ainsi qu'une mutation associée à une

fonction minimale, laquelle est définie par l'absence de production attendue de protéines CFTR ou l'absence de réponse *in vitro* à l'IVA, au TEZ, ou à l'association TEZ/IVA. L'étude 104 incluait quant à elle des patients dont le gène *CFTR* présentait une mutation  $\Delta F508$  et une mutation associée à une fonction résiduelle ou affectant l'activation du canal, communément appelée « gating mutation ». Les patients ayant reçu une greffe étaient exclus.

Les patients affectés au groupe ELX/TEZ/IVA recevaient deux comprimés d'association fixe comprenant 100 mg d'élexacaftor, 50 mg de tézacaftor et 75 mg d'ivacaftor le matin, ainsi qu'un comprimé de 150 mg d'ivacaftor le soir. Ceux du groupe TEZ/IVA recevaient un comprimé d'association fixe contenant 100 mg de tézacaftor et 150 mg d'ivacaftor le matin, ainsi qu'un comprimé de 150 mg d'ivacaftor le soir; ceux du groupe IVA recevaient un comprimé de 150 mg d'ivacaftor deux fois par jour. En présence d'effets indésirables, aucune modification de la dose des modulateurs de la protéine CFTR n'était autorisée, mais l'interruption de traitement temporaire était permise selon certains critères. Tous poursuivaient leur traitement usuel pour la FK.

Le paramètre d'évaluation principal des études 102, 103 et 104 est la variation absolue du pourcentage de la valeur prédite du VEMS (ppVEMS), alors que celui de l'étude 109 est la variation absolue du score du domaine respiratoire du questionnaire révisé de fibrose kystique (*Cystic Fibrosis Questionnaire - Revised*; CFQ-R). Dans chacune des études, le paramètre principal ainsi que plusieurs paramètres secondaires ont été testés selon une approche séquentielle hiérarchisée afin de contrôler l'inflation du risque d'erreur de type 1 (alpha). Les principaux résultats de ces études, selon une population en intention de traiter modifiée, sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité des études 102 (Middleton 2019), 103 (Heijerman 2019), 109 (manuscrit non publié) et 104 (manuscrit non publié)

	Étude	102a	Étude 1	.03b	Étude 1	L <b>09</b> c	Étude	104 <sup>d</sup>
	ELX/TEZ/IVA (n = 200)	Placebo (n = 203)	ELX/TEZ/IVA (n = 55)	TEZ/IVA (n = 52)	ELX/TEZ/IVA (n = 87)	TEZ/IVA (n = 88)	ELX/TEZ/IVA (n = 132)	TEZ/IVA ou IVA (n = 126)
ppVEMS (poir	t de pourcenta	ge)						
Variation absolue	13,9	-0,4	10,4	0,4			3,7	0,2
Différence (IC95 %)	14,3 (12,7	' à 15,8)	10,0 (7,4 ह	à 12,6)	10,2 (8,2 ह	à 12,1)	3,5 (2,2	à 4,7)
Valeur p	p < 0,	001	p < 0,0	001	p < 0,00	001	p < 0,0	0001
Excrétion de d	hlore dans la si	ueur (mmol/l						
Variation absolue	-42,2	-0,4	-43,4	1,7			-22,3	0,7
Différence (IC95 %)	-41 8 (-44 4 à -39 3)		-45,1 (-50,1	à -40,1)	-42,8 (-46,2	à -39,3)	-23,1 (-26,1	à -20,1)
Valeur p	p < 0,	001	p < 0,0	001	p < 0,00	001 <sup>e</sup>	p < 0,0	001
Score du dom	aine respiratoir	e du CFQ-R <sup>f</sup> (	en point)					
Variation absolue	17,5	-2,7	16	-1,4			10,3	1,6
Différence	20,2 (17,5	à 23,0)	17,4 (11,8	à 23,0)	15,9 (11,7	à 20,1)	8,7 (5,3 8	12,1)
Valeur p	p < 0,	001	p < 0,0	001	p < 0,0	001	s. o	
Exacerbations	pulmonaires							
Taux annualisé estimé	0,37	0,98	S. O.		S. O.		s. o	

Rapport des taux d'incidence (IC95 %)	0,37 (0,2	5 à 0,55)					
Valeur p	p < 0	,001					
IMC (kg/m²)							
Variation	1 12	0.00					
absolue	1,13	0,09	S. O.	S. O.		-	
Différence	1,0	)4	0,60 (0,41	à 0,79)	S. O.		
Valeur p	p < 0	,001	p < 0,00	001 <sup>e</sup>		S. C	).

CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised (Questionnaire révisé de fibrose kystique); ELX/TEZ/IVA: Élexacaftor/tézacaftor/ivacaftor; IC95 %: Intervalle de confiance à 95 %; IMC: Indice de masse corporelle; IVA: Ivacaftor; ppVEMS: Pourcentage de la valeur prédite du volume expiratoire maximal par seconde; s. o.: Sans objet; TEZ/IVA: Tézacaftor/ivacaftor.

- a Résultats après 24 semaines de traitement chez les patients dont le gène *CFTR* (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*) présente une mutation ΔF508 et une mutation associée à une fonction minimale.
- b Résultats après quatre semaines de traitement chez les patients homozygotes pour la mutation ΔF508 du gène *CFTR*. Les valeurs initiales pour les paramètres d'évaluation correspondent à celles obtenues à la fin de la période préliminaire de traitement de quatre semaines par l'association TEZ/IVA.
- c Résultats après 24 semaines de traitement chez les patients homozygotes pour la mutation ΔF508 du gène *CFTR*. Les valeurs initiales pour les paramètres d'évaluation correspondent à celles obtenues à la fin de la période préliminaire de traitement de quatre semaines par l'association TEZ/IVA.
- d Résultats après huit semaines de traitement chez les patients dont le gène *CFTR* présente une mutation ΔF508 ainsi qu'une mutation associée à une fonction résiduelle ou affectant l'activation du canal. Les valeurs initiales pour les paramètres d'évaluation correspondent à celles obtenues à la fin de la période préliminaire de traitement de quatre semaines par l'association TEZ/IVA ou l'IVA.
- e Résultat de nature descriptive, non contrôlé pour la multiplicité des analyses.
- f Le CFQ-R est un outil validé de mesure de la qualité de vie. Un de ses domaines évalue les symptômes respiratoires.

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

- Les études sont de bonne qualité méthodologique.
- La répartition aléatoire a été stratifiée selon des éléments pertinents dans chacune des études.
- Les paramètres d'évaluation utilisés sont reconnus et pertinents. Notons que la fréquence des exacerbations pulmonaires a été évaluée comme paramètre d'efficacité seulement dans l'étude 102, et ce, contre placebo. Bien que les exacerbations pulmonaires soient des événements difficilement quantifiables et dont l'appréciation requiert un suivi prolongé, il s'agit d'un paramètre important en pratique clinique. Aussi aurait-il été intéressant de pouvoir évaluer la fréquence des exacerbations pulmonaires avec l'association ELX/TEZ/IVA par rapport à celle des comparateurs actifs dans les études 103, 104 et 109.
- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées et globalement bien équilibrées entre les groupes de chaque étude. En raison des devis des études 103, 104 et 109, les données de base des patients utilisées pour les mesures d'efficacité sont influencées par l'efficacité initiale de TEZ/IVA ou d'IVA, ce qui limite quelque peu l'interprétation des résultats.
- Le taux d'observance des traitements à l'étude est très élevé et le nombre d'abandons très faible.
- Les analyses statistiques sont adéquates et permettent l'interprétation statistique de plusieurs paramètres secondaires.

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

 Les études évaluent l'efficacité de l'association ELX/TEZ/IVA dans plusieurs catégories de génotypes, ce qui est adéquat.

- Les patients sélectionnés dans les études présentent une atteinte pulmonaire légère à modérée (VEMS ≥ 40 % et ≤ 90 %), ce qui limite la généralisation des résultats.
- Les comparateurs utilisés dans les études sont considérés comme appropriés.
  - Étant donné que les patients dont le gène CFTR présente une mutation ΔF508 ainsi qu'une mutation associée à une fonction minimale, telle que définie dans l'étude 102, ne disposent d'aucune option parmi les modulateurs de la protéine CFTR approuvés au Canada, l'utilisation du placebo comme comparateur est jugée appropriée dans cette population.
  - Bien que l'association TEZ/IVA ne soit pas actuellement inscrite sur les listes des médicaments, elle dispose d'une indication reconnue au Canada pour le traitement de la FK chez les patients homozygotes pour la mutation ΔF508 du gène CFTR ainsi que chez ceux dont le gène CFTR présente une mutation ΔF508 et certaines mutations associées à une fonction résiduelle. La réalisation d'un essai contre placebo chez ces populations aurait posé des enjeux éthiques.
  - L'IVA dispose d'une indication reconnue au Canada pour le traitement de la FK chez les patients présentant certaines mutations du gène CFTR affectant l'activation du canal. Bien qu'il ne soit pas actuellement inscrit sur les listes des médicaments, sa valeur thérapeutique a été reconnue par l'INESSS chez les patients présentant une mutation G551D du gène CFTR et il est actuellement utilisé par certains patients au Québec dans le cadre de la mesure du patient d'exception de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). La réalisation d'un essai contre placebo dans cette population aurait également posé des enjeux éthiques.
- Les traitements à l'étude sont administrés en ajout aux traitements usuels pour la prise en charge des symptômes de la maladie, ce qui reflète la façon dont l'association ELX/TEZ/IVA serait utilisée dans la pratique clinique au Québec.
- Globalement, le niveau d'utilisation des traitements usuels pour la prise en charge des symptômes de la maladie est caractéristique de la pratique au Québec, exceptée pour l'utilisation de la dornase alfa, qui est plus modérée au Québec, et de l'utilisation des antibiotiques en aérosol, qui y est plus élevée. Les experts estiment que ces variations n'influencent toutefois pas les résultats de manière significative.
- De l'avis des experts, les populations des études sont globalement représentatives de celles présentant une atteinte pulmonaire légère à modérée qui seraient traitées au Québec.

Chez les patients dont le gène *CFTR* présente une mutation ΔF508 et une mutation associée à une fonction minimale, les résultats de l'étude 102 démontrent que, par rapport à un placebo, l'association ELX/TEZ/IVA améliore de façon statistiquement significative la fonction pulmonaire, la fréquence des exacerbations pulmonaires, l'indice de masse corporelle (IMC) et la qualité de vie. Considérant que la différence minimale cliniquement significative sur le ppVEMS est estimée à 5 points de pourcentage selon la consultation pancanadienne de médecins spécialistes menée par l'ACMTS et l'INESSS, et que celle du score du domaine respiratoire du CFQ-R est de 4 points (Quittner 2009), l'ampleur des bénéfices sur ces paramètres est considérée comme importante. Les résultats sur la fréquence des exacerbations pulmonaires et l'IMC doivent cependant être interprétés avec prudence, notamment en raison de la courte période de suivi. En effet, de l'avis des experts consultés, un suivi d'au moins un an est requis pour apprécier l'efficacité d'un modulateur de la protéine CFTR sur les exacerbations pulmonaires et l'IMC, afin d'exclure les fluctuations temporaires non liées au médicament. Par ailleurs, les résultats d'une analyse exploratoire suggèrent que l'association ELX/TEZ/IVA réduit également les hospitalisations liées aux exacerbations pulmonaires et les exacerbations pulmonaires nécessitant une antibiothérapie

intraveineuse. Les données de prolongation de l'étude 102, issues de l'étude 105, indiquent que les bénéfices de l'association ELX/TEZ/IVA sur la fonction pulmonaire et la qualité de vie se maintiennent jusqu'à 120 semaines. De plus, les bénéfices sur la fréquence des exacerbations pulmonaires et l'IMC semblent progressivement augmenter avec son utilisation prolongée.

Chez les patients homozygotes pour la mutation ΔF508 du gène *CFTR*, les résultats des études 103 et 109 montrent que l'association ELX/TEZ/IVA améliore significativement la fonction pulmonaire et la qualité de vie, comparativement à l'association TEZ/IVA. L'ampleur de l'effet sur ces paramètres est jugée importante. Les données de prolongation de l'étude 103, issues de l'étude 105, montrent que ces bénéfices semblent se maintenir jusqu'à 100 semaines. De plus, les résultats des analyses exploratoires laissent présager que l'utilisation à long terme de l'association ELX/TEZ/IVA pourrait réduire la fréquence des exacerbations pulmonaires et augmenter l'IMC.

Les données de l'étude 104 chez les patients dont le gène *CFTR* présente une mutation ΔF508 et une mutation associée à une fonction résiduelle ou affectant l'activation du canal sont moins robustes que celles obtenues chez les patients appartenant aux autres catégories de génotypes évaluées, notamment en raison de l'absence de données à long terme dans ces populations. Les résultats de l'analyse principale combinant les deux catégories de génotypes montrent que l'association ELX/TEZ/IVA procure des bénéfices modestes sur la fonction pulmonaire et la qualité de vie, par rapport au comparateur (TEZ/IVA ou IVA). Ces résultats doivent toutefois être interprétés avec précaution, puisqu'il convient de considérer l'efficacité inhérente de chacun des comparateurs pour apprécier l'ampleur de l'effet par rapport aux soins de soutien. Par ailleurs, les résultats suggèrent que l'association ELX/TEZ/IVA procure une minime augmentation de l'IMC chez ces patients. Compte tenu de la faible différence observée entre les groupes, du caractère exploratoire de son évaluation, de la très courte période de suivi (huit semaines) et du fait que l'ensemble de ces patients présentaient initialement un IMC dans les valeurs normales, aucun bénéfice sur l'augmentation de l'IMC n'est reconnu dans ces catégories de génotypes.

Les résultats d'une analyse de sous-groupes de l'étude 104 chez les patients présentant une mutation du gène *CFTR* affectant l'activation du canal (n = 95) indiquent, après huit semaines, que l'association ELX/TEZ/IVA améliore le ppVEMS de 5,8 points de pourcentage ainsi que la variation du score du domaine respiratoire au CFQ-R de points, par rapport à l'IVA. L'analyse génotypique indique que la plupart de ces patients présentaient une mutation G551D du gène *CFTR*. Chez les patients présentant cette mutation, les résultats de l'étude STRIVE (Ramsey 2011) indiquent que, par rapport au placebo, l'IVA améliore le ppVEMS de 10,5 points de pourcentage et la variation du score du domaine respiratoire au CFQ-R de 8,6 points, après 48 semaines de traitement. Ainsi, considérant l'efficacité de l'IVA dans cette population, particulièrement chez les patients présentant une mutation G551D, les bénéfices cliniques que procure ELX/TEZ/IVA sont jugés importants par rapport aux soins de soutien.

Les résultats de l'analyse de sous-groupes de l'étude 104 chez les patients avec mutation du gène *CFTR* associée à une fonction résiduelle (n = 163) suggèrent qu'après huit semaines, l'association ELX/TEZ/IVA améliore le ppVEMS de 2,0 points de pourcentage ainsi que la variation du score du domaine respiratoire au CFQ-R de 8,5 points, par rapport à l'association TEZ/IVA. En considérant l'efficacité inhérente de TEZ/IVA dans cette population sur la fonction pulmonaire et la qualité de vie, les experts estiment que ELX/TEZ/IVA procure des bénéfices cliniquement significatifs chez ces patients, par rapport aux soins de soutien. Toutefois, l'ampleur de l'effet sur la fonction pulmonaire est considérée comme étant moins

importante que celle obtenue dans les autres catégories de génotypes évaluées. Les experts s'expliquent mal cette observation, d'autant plus que les valeurs de base du ppVEMS étaient similaires entre les différentes catégories de génotypes.

Globalement, l'ensemble des résultats de ces études indique que l'association ELX/TEZ/IVA procure des bénéfices cliniques significatifs sur tous les paramètres d'efficacité reconnus, que ce soit le ppVEMS, la fréquence des exacerbations pulmonaires, la qualité de vie ou l'IMC. De plus, la réduction importante de la concentration de chlore dans la sueur qui est observée témoigne de l'augmentation de l'activité de la protéine CFTR. Par ailleurs, bien qu'empreints d'incertitude, les résultats des analyses de sous-groupes préplanifiées suggèrent que l'association ELX/TEZ/IVA améliore le ppVEMS sans égard à l'âge ( $\geq$  12 et < 18 ans ou  $\geq$  18 ans) ou au ppVEMS de départ (< 70 % ou  $\geq$  70 %). De l'avis des experts, tous les résultats sont cohérents et permettent de reconnaître l'efficacité de l'association ELX/TEZ/IVA chez les patients de chaque catégorie de génotypes évaluée, en dépit d'une certaine hétérogénéité dans l'ampleur des résultats.

### Patients ayant un VEMS inférieur à 40 % de la valeur prédite

Bien que pour être inclus dans les études pivots les patients devaient présenter un ppVEMS d'au moins 40 % à la sélection, une faible proportion d'entre eux présentaient un ppVEMS inférieur à 40 % lors de la répartition aléatoire. Les résultats d'une analyse de sous-groupe *post-hoc* de l'étude 102 contre placebo suggèrent que l'association ELX/TEZ/IVA améliore également la fonction respiratoire des patients présentant un ppVEMS inférieur à 40 %. L'ampleur de l'effet serait similaire à celle observée chez les patients présentant un ppVEMS d'au moins 40 % et d'au plus 90 %. Toutefois, ces résultats doivent être interprétés avec prudence, notamment en raison de la faible taille d'échantillon de ce sous-groupe (n =33) et du caractère exploratoire de son évaluation.

La publication de O'Shea rapporte les résultats d'une étude observationnelle rétrospective non comparative menée dans un centre d'Irlande. Elle inclut 14 patients atteints de FK ayant au moins une mutation  $\Delta$ F508, âgés d'au moins 12 ans, présentant un ppVEMS inférieur à 40 % ou attendant une greffe pulmonaire, et ayant été traité par l'association ELX/TEZ/IVA entre décembre 2019 et juillet 2020. Le traitement par ELX/TEZ/IVA a montré qu'il améliorait la fonction respiratoire des patients (passant en moyenne de 27,3 à 36,3 % après un suivi moyen de 26 jours), l'IMC (passant en moyenne de 20,7 kg/m² à 22,1 kg/m² après un suivi moyen de 64 jours), de même que la fréquence des exacerbations pulmonaires nécessitant une hospitalisation (passant en moyenne de 0,28 événement/mois à 0,004 événement/mois après un suivi moyen de 4,9 mois, n = 7). Ces résultats comportent toutefois de nombreuses limites, notamment la faible taille de l'échantillon et la courte période de suivi, et, par conséquent, doivent être interprétés avec prudence.

La publication de Burgel rapporte les résultats d'une étude observationnelle prospective non comparative menée dans les 47 cliniques de FK en France. Entre décembre 2019 et août 2020, 245 patients atteints de FK avec au moins une mutation ΔF508, âgés d'au moins 12 ans, présentant un ppVEMS inférieur à 40 % ou attendant une greffe pulmonaire et ayant été traités par l'association ELX/TEZ/IVA ont été inclus. Les données obtenues avec ELX/TEZ/IVA après un suivi médian de 84 jours font notamment état d'une amélioration moyenne du ppVEMS de 15,1 points de pourcentage et d'une augmentation moyenne 4,2 kg du poids corporel. De plus, les résultats montrent que la grande majorité des patients FK sur la trajectoire de greffe ont été retirés de la liste d'attente et de toute considération de greffe pulmonaire après avoir

commencé la triple thérapie. En effet, parmi les 16 patients qui figuraient sur la liste d'attente d'une transplantation et les 37 patients qui étaient en cours d'évaluation au moment de l'instauration de l'association ELX/TEZ/IVA, deux patients ont reçu une greffe pulmonaire, un est décédé dans l'attente d'une greffe et cinq étaient toujours dans la trajectoire de greffe pulmonaire. Ces résultats présentent également de nombreuses limites, dont la proportion importante de données manquantes et la courte période du suivi. Par conséquent, ces résultats doivent être interprétés avec prudence.

Globalement, bien que les données des patients présentant une atteinte pulmonaire grave soient limitées et peu robustes, elles suggèrent des bénéfices considérables pour ces patients, notamment en prévenant le recours à la greffe pulmonaire. Le besoin de santé chez ce type de patients est jugé très important.

# Patients ayant un VEMS supérieur à 90 % de la valeur prédite

Aucune donnée concernant l'efficacité de l'association ELX/TEZ/IVA chez les patients présentant une fonction pulmonaire normale n'est actuellement disponible.

### Efficacité de l'association TEZ/IVA

Étant donné que l'association TEZ/IVA est utilisée comme comparateur dans les études 103, 104 et 109, et que sa valeur thérapeutique n'a jamais été évaluée par l'INESSS, une revue des données cliniques avec ce traitement a été effectuée. Les études EVOLVE, EXPAND et EXTEND ont été retenues pour apprécier son efficacité chez les patients FK homozygotes pour la mutation ΔF508 du gène *CFTR* et ceux dont le gène *CFTR* présente une mutation ΔF508 ainsi qu'une mutation associée à une fonction résiduelle.

L'étude EVOLVE est un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et d'une durée de 24 semaines comparant l'efficacité et l'innocuité de l'association TEZ/IVA par rapport à celles d'un placebo. Il inclut 504 patients FK homozygotes pour la mutation ΔF508 du gène *CFTR*, âgés d'au moins 12 ans et présentant un ppVEMS d'au moins 40 % et d'au plus 90 %. Il ressort de cette étude que, par rapport au placebo, l'association TEZ/IVA améliore la variation absolue du ppVEMS de 4 points de pourcentage (p < 0,001) et réduit le taux annualisé estimé d'exacerbations pulmonaires de 35 % (p = 0,005). Une amélioration de 5,1 points en faveur de TEZ/IVA sur la variation du score du domaine respiratoire au CFQ-R est également observée. Les données à long terme de l'étude EVOLVE, issues de l'étude de prolongation EXTEND, semblent indiquer un léger fléchissement des bénéfices de l'association TEZ/IVA après un suivi additionnel de 96 semaines. De l'avis des experts, les bénéfices cliniques que procure l'association TEZ/IVA chez les patients homozygotes pour la mutation ΔF508 du gène *CFTR* sont jugés modestes.

L'étude EXPAND est un essai de phase III, à répartition aléatoire, à double insu, d'une durée de huit semaines et mené en chassé-croisé. Il compare l'efficacité et l'innocuité de l'association TEZ/IVA à celles d'un placebo et de l'IVA chez 244 patients dont le gène CFTR présente une mutation  $\Delta F508$  et une mutation associée à une fonction résiduelle susceptible de répondre à l'association TEZ/IVA. Les patients étaient sélectionnés selon des critères semblables à ceux de l'étude EVOLVE. Ses résultats démontrent notamment que, par rapport au placebo, l'association TEZ/IVA améliore la variation absolue du ppVEMS de 6,8 points de pourcentage (p < 0,001), de même que celle du score du domaine respiratoire au CFQ-R de 11,1 points (p < 0,001). Les données à long terme de l'étude EXPAND, issues de l'étude de prolongation EXTEND, suggèrent que les bénéfices sur la fonction pulmonaire et la qualité de vie se maintiennent au cours de la période de suivi supplémentaire de 96 semaines. De l'avis des experts, considérant l'ampleur

des résultats sur la qualité de vie et le ppVEMS, les bénéfices cliniques que procure l'association TEZ/IVA chez les patients présentant cette catégorie de génotypes sont jugés modérés.

### Comparaison indirecte

Dans les études pivots portant sur les patients homozygotes pour la mutation ΔF508 et ceux dont le gène CFTR présente une mutation ΔF508 ainsi qu'une mutation affectant l'activation du canal ou étant associée à une fonction résiduelle, l'efficacité de l'association ELX/TEZ/IVA a été comparée à celle d'autres modulateurs de la protéine CFTR. Compte tenu de la variabilité de la disponibilité entre les pays et provinces, le fabricant a soumis une méta-analyse en réseau non publiée afin d'estimer l'efficacité de l'association ELX/TEZ/IVA par rapport au standard de soin local pour chacune des catégories de génotype. Dans le contexte québécois actuel où aucun modulateur de la protéine CFTR n'est inscrit sur les listes des médicaments, les comparaisons indirectes entre l'association ELX/TEZ/IVA et un placebo sont celles d'intérêt. Les analyses sont réalisées à partir d'études de phase III portant sur ELX/TEZ/IVA, TEZ/IVA, LUM/IVA ou IVA, d'une durée de 24 semaines (pour le génotype ΔF508/ΔF508) ou de huit semaines (pour les deux autres catégories de génotypes), menées sur des patients avec FK âgés d'au moins 12 ans, présentant au moins une mutation ΔF508 du gène CFTR et un VEMS d'au moins 40 % et d'au plus 90 % de la valeur prédite. Les paramètres analysés sont la variation absolue du ppVEMS, de l'excrétion de chlore dans la sueur, du score de qualité de vie selon le domaine respiratoire du CFQ-R et de l'IMC. L'innocuité ne faisait pas partie des paramètres évalués. Les estimés des comparaisons indirectes sont générés à partir de la méthode de Bucher. Les principaux résultats sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats des comparaisons indirectes

	Génotype ΔF508/ ΔF508ª	Génotype ΔF508/mutation affectant l'activation du canal <sup>b</sup>	Génotype ΔF508/mutation associée à une fonction résiduelle <sup>b</sup>
Variation absolue du ppVEMS (point	de pourcentage)		
Différence entre l'ELX/TEZ/IVA et le placebo (IC95 %)			
Variation absolue de l'excrétion de ch	nlore dans la sueur (mm	ol/l)	
Différence entre l'ELX/TEZ/IVA et le placebo (IC95 %)			
Variation absolue de l'IMC (kg/m²)			
Différence entre l'ELX/TEZ/IVA et le placebo (IC95 %)			
Variation absolue du score du domais	ne respiratoire du CFQ-F	R <sup>c</sup> (point)	
Différence entre l'ELX/TEZ/IVA et le placebo (IC95 %)			

CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire — Revised (Questionnaire révisé de fibrose kystique); ELX/TEZ/IVA: Élexacaftor/tézacaftor/ivacaftor; IC95 %: Intervalle de confiance à 95 %; IMC: Indice de masse corporelle; ppVEMS: Pourcentage de la valeur prédite du volume expiratoire maximale par seconde.

- a Résultats après 24 semaines de traitement, estimés selon la méthode de Bucher.
- b Résultats après 8 semaines de traitement, estimés selon la méthode de Bucher.
- c Le CFQ-R est un outil validé de mesure de la qualité de vie. Un de ses domaines évalue les symptômes respiratoires.

La principale limite relevée lors de l'analyse des comparaisons indirectes réside dans l'hétérogénéité des devis entre les études incluses. En effet, seules celles portant sur l'association ELX/TEZ/IVA comprennent

une période de traitement initiale de quatre semaines par un traitement actif (TEZ/IVA ou IVA), ce qui influence les valeurs de base pour les mesures d'efficacité, de même que l'ampleur des résultats obtenus par rapport au comparateur commun.

Bien qu'empreints de certaines limites inhérentes aux comparaisons indirectes, les résultats de ces analyses appuient les conclusions découlant de l'analyse des études individuelles. En effet, malgré une certaine hétérogénéité dans l'ampleur des résultats sur le ppVEMS et l'IMC, l'association ELX/TEZ/IVA procure des bénéfices cliniquement significatifs comparativement au placebo pour chacune des catégories de génotypes.

### Innocuité de l'association ELX/TEZ/IVA

Globalement, l'association ELX/TEZ/IVA est bien tolérée. Les effets indésirables graves et les abandons en raison des effets indésirables ont été rares. Les effets indésirables les plus communs incluent les maux de tête, la toux, des expectorations plus abondantes, des infections des voies respiratoires supérieures et des diarrhées. Les exacerbations pulmonaires rapportées comme effets indésirables ont été beaucoup moins fréquentes avec l'association ELX/TEZ/IVA qu'avec les comparateurs actifs (TEZ/IVA ou IVA). L'élévation des enzymes hépatiques et les éruptions cutanées comptent parmi les événements d'intérêt particulier devant être suivis en cours de traitement. Toutefois, l'incidence de ces événements n'est pas jugée inquiétante par les experts consultés.

# Perspective du patient et des associations de patients

Les éléments mentionnés ci-dessous proviennent des lettres reçues des patients et des associations de patients durant l'évaluation de l'association ELX/TEZ/IVA ainsi que d'une revue de littérature qualitative portant sur l'expérience des patients avec FK.

La FK est une maladie qui affecte grandement l'existence de la personne atteinte. Elle est omniprésente puisqu'elle implique des traitements quotidiens intensifs, lesquels doivent être maintenus tout au long de la vie du patient. Le plan de traitement offre néanmoins peu de promesses d'amélioration ou de guérison de la maladie, seulement un espoir de ralentir sa progression. L'altération importante de la qualité de vie, provoquée par la maladie, et l'incompréhension de la population générale quant aux défis de la routine exigeante qu'elle impose ont un impact négatif non négligeable sur ces patients et leurs proches. Cela conduit à un faible niveau d'adhésion au traitement, en particulier chez les patients plus jeunes, et peut entraîner la marginalisation et l'isolement social.

La FK a un effet psychosocial dévastateur sur les patients et leurs proches aidants qui ont besoin de soutien pour naviguer à travers le système de santé et de services sociaux et gérer leurs interactions avec les professionnels responsables de leurs soins. Ce besoin de soutien est d'autant plus important pendant les périodes de transition, par exemple, des soins pédiatriques aux soins adultes. Un thème récurrent noté est le besoin d'un suivi régulier de soins infirmiers spécialisés pour accompagner les patients et leurs proches dans leur gestion de la maladie et de leurs besoins psychologiques et sociaux. Les parents d'un enfant avec FK affirment avoir des troubles musculosquelettiques et des blessures liés au travail répétitif nécessaire à l'administration des traitements. Ils doivent planifier les repas et les activités de chacun en fonction des soins et limiter leurs activités sociales pour prévenir la transmission du rhume et de la grippe. Une patiente témoigne consacrer 26 heures par semaine à son traitement et souffrir des effets indésirables douloureux.

Les patients témoignent d'un besoin de nouvelles options de traitement efficaces et sécuritaires, dont l'administration et la gestion seraient facilitées. Les patients qui ont essayé l'association ELX/TEZ/IVA se disent motivés par la prise de comprimés deux fois par jour et déclarent en ressentir immédiatement les avantages. Les patients souhaiteraient que tous les patients admissibles à ELX/TEZ/IVA aient un accès rapide à ce traitement.

### Représentants d'associations de patients

Les éléments mentionnés ci-dessous sont tirés d'un panel consultatif composé de cinq représentants provenant de trois associations de patients concernées. Cette consultation a été menée par l'INESSS dans le cadre de la présente évaluation.

Les principaux éléments de perspective rapportés plus haut sont également partagés par les représentants consultés. Certains représentants soulignent que les soins prodigués à domicile équivalent à un emploi à temps partiel pour les proches aidants. Les représentants ajoutent qu'il y a un grand besoin de soutien psychosocial et d'éducation pour faciliter l'autogestion de la maladie. Selon certains, le manque d'accès à l'emploi et la dépendance à l'aide sociale sont des conséquences significatives de la maladie. Tandis que certains représentants déplorent le manque de services de soutien aux patients, certains soulignent l'existence de cliniques multidisciplinaires dans presque toutes les régions. Ils rapportent cependant que certains patients qui étaient en région ont dû déménager pour se rapprocher d'une de ces cliniques. Finalement, les représentants soutiennent qu'il est important que la prise en charge des patients se fasse le plus rapidement possible.

« Au Québec, heureusement, on bénéficie du dépistage néo-natal pour un diagnostic précoce. Mais l'enjeu pour les patients nouvellement diagnostiqués est de freiner dès aujourd'hui la progression de la maladie pour éviter d'entrer dans la courbe de dégénération qui mènerait ultimement à une greffe pulmonaire. C'est cette trajectoire qui est présentée au patient le jour 1. L'optique est de cibler la maladie à l'origine pour ne pas entrer dans cette pente descendante de la maladie. »

Les représentants ont soutenu l'importance d'avoir un traitement pouvant cibler le mécanisme pathologique de la maladie et non pas seulement les symptômes un à un. L'avènement de l'association ELX/TEZ/IVA représente selon eux une grande avancée dans le traitement de la FK. Au Canada, les patients qui ont pu obtenir le médicament pour des raisons compassionnelles sont ceux qui ont les formes les plus sévères de FK. Cependant, les représentants souhaitent que les enfants avec FK puissent obtenir ce médicament dès qu'ils reçoivent un diagnostic, et ce, pour éviter aux patients et à leurs proches le fardeau de la maladie et des traitements actuels.

# Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, une consultation pancanadienne de médecins spécialistes a été menée conjointement par l'ACMTS et l'INESSS. L'information recueillie a permis d'en apprendre davantage, notamment sur la maladie, son pronostic et sa prise en charge. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent de l'opinion des cliniciens ayant participé à la consultation pancanadienne, de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés et de la lettre d'une clinicienne.

La clinicienne ayant fait parvenir une lettre à l'INESSS témoigne de son expérience positive avec l'association ELX/TEZ/IVA chez deux patients; le premier a eu accès au médicament dans le cadre d'une étude clinique et le second par l'intermédiaire d'un programme d'accès compassionnel. Les résultats obtenus avec l'association ELX/TEZ/IVA chez ces patients sont qualifiés de « frappants ». Avant le traitement, le premier patient présentait une atteinte respiratoire modérée; sa fonction pulmonaire est désormais normale, son IMC est idéal, il n'a eu aucune exacerbation ni hospitalisation depuis trois ans, il est complètement autonome et en mesure d'aller à l'université. L'autre patient était inscrit sur la liste de greffe pulmonaire, présentait un ppVEMS de 17 % et était hospitalisé en moyenne toutes les six semaines durant approximativement deux semaines. Après l'instauration du traitement, sa fonction respiratoire s'est améliorée pour atteindre 55 %, il n'a pas été hospitalisé, son IMC s'est amélioré et il ne figure plus sur la liste d'attente d'une greffe pulmonaire.

De l'avis des cliniciens consultés par l'INESSS, l'association ELX/TEZ/IVA est susceptible de modifier le paradigme de la prise en charge de la FK. En effet, les bénéfices cliniques que procure ce traitement sont jugés importants et nettement supérieurs à ceux des autres modulateurs de la protéine CFTR actuellement sur le marché. Ils considèrent que l'amélioration soutenue de tous les indicateurs d'efficacité reconnus (ppVEMS, exacerbations pulmonaires, hospitalisations, qualité de vie et IMC) devrait se traduire par un avantage de survie, bien que son ampleur soit difficile à estimer. Pour cette raison, il est attendu que tous les patients qui reçoivent actuellement un modulateur de la protéine CFTR transfèrent éventuellement vers l'association ELX/TEZ/IVA. Les cliniciens témoignent d'ailleurs de la pression exercée par les patients pour avoir accès à ce traitement dès que possible.

Bien que les patients espèrent que l'efficacité de l'association ELX/TEZ/IVA leur permettra de réduire ou de cesser les traitements usuels pour la prise en charge des symptômes de la maladie, les cliniciens soulignent que ce traitement devrait être administré en ajout aux soins de soutien. Ils insistent sur l'importance d'encourager les patients à poursuivre leurs traitements usuels afin d'éviter la détérioration de leur condition. Des études évaluant l'impact de l'association médicamenteuse sur les soins de soutien sont en cours de réalisation.

Les cliniciens estiment que les patients présentant une atteinte de la fonction pulmonaire modérée à grave sont ceux chez qui le besoin est le plus important. Ils sont unanimement d'avis que ces patients devraient bénéficier d'un traitement par ELX/TEZ/IVA. Pour soutenir leur position concernant les patients présentant une atteinte pulmonaire grave, en plus des données de sous-groupes post-hoc de l'étude 102 et des études observationnelles, ils ajoutent leur expérience clinique dans le cadre du programme d'accès compassionnel. Dans ce cadre, des améliorations spectaculaires du ppVEMS, de même que des bénéfices sur la qualité de vie et le gain poids, ont été obtenues chez certains patients. Leur opinion quant à l'instauration de ce traitement d'association triple chez les patients dont la fonction pulmonaire est normale ou présentant une atteinte légère est partagée. Certains font valoir que ces patients pourraient bénéficier de l'association ELX/TEZ/IVA en considérant le mécanisme d'action du médicament ainsi que ses bénéfices potentiels sur la prévention des événements graves et des autres complications au long court, comme le diabète associé à la FK et la maladie hépatique. Les experts ajoutent que l'incapacité à atteindre un IMC normal ou la présence de symptômes extra-pulmonaires incommodants pourrait tout autant justifier l'instauration d'un modulateur de la protéine CFTR, peu importe l'état de leur fonction pulmonaire. Toutefois, d'autres cliniciens, en considérant l'absence de données chez les patients présentant une fonction pulmonaire normale, l'absence de données sur les complications à long terme et

les enjeux économiques liés à l'arrivée de cette thérapie, prioriseraient le traitement des patients chez lesquels le besoin de santé et les bénéfices escomptés sont les plus importants. Par ailleurs, les experts n'entrevoient pas de besoin de recourir à un tel traitement à la suite d'une greffe de poumon, puisque celle-ci résout la physiopathologie respiratoire.

Les cliniciens mentionnent que l'identification des non-répondants au traitement est complexe puisqu'il est difficile de distinguer une stabilisation de la maladie d'une absence de réponse. De plus, l'appréciation de l'efficacité des modulateurs de la protéine CFTR relève d'un ensemble de paramètres, dont le ppVEMS, la qualité de vie et la survenue d'exacerbations. Ainsi, en raison de l'hétérogénéité des objectifs de traitement et de la complexité à évaluer l'ensemble des bénéfices, les cliniciens considèrent que la décision de cesser le traitement devrait être laissée au médecin traitant et son patient.

Les cliniciens font état de l'iniquité actuelle de l'accès aux modulateurs de la protéine CFTR entre les personnes assurées par le régime public d'assurance médicaments et celles ayant une assurance privée. Ils soulignent que, considérant l'ampleur importante de l'efficacité de l'association ELX/TEZ/IVA par rapport aux soins de soutien, une disparité éventuelle de l'accès à ce traitement pourrait être perçue comme une profonde injustice par plusieurs.

Du point de vue de l'innocuité, les cliniciens jugent important que la première dose soit administrée à l'hôpital puisque, dès les premières heures, les patients évacuent des quantités considérables de sécrétions. De plus, compte tenu des rapports de cas publiés faisant état, après l'interruption non planifiée de l'IVA, d'une détérioration rapide de la condition des patients ayant conduit à l'admission aux soins intensifs ou au décès (Trimble 2018), les cliniciens mentionnent une certaine inquiétude concernant la survenue de symptôme de sevrage suivant l'arrêt de l'association ELX/TEZ/IVA. Bien qu'aucun événement n'ait été observé dans les essais cliniques après l'arrêt de l'association ELX/TEZ/IVA, ils estiment que la cessation du traitement requiert un suivi étroit par le médecin traitant et qu'une attention particulière devrait être portée aux renouvellements pour éviter les interruptions non planifiées.

### 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 :

### <u>Contexte</u>

- La FK est une maladie génétique mortelle à transmission autosomale récessive touchant un nouveau-né sur 2 500 au Québec. Près de 90 % des patients atteints de FK seraient porteurs d'au moins une mutation ΔF508 du gène CFTR.
- Cette maladie affecte différents organes, dont les poumons. La majorité des décès qui surviennent sont liés à l'atteinte pulmonaire.
- Les traitements usuels de la FK incluent la physiothérapie respiratoire, des bronchodilatateurs, des anti-inflammatoires, des agents mucolytiques, des antibiotiques, des vitamines liposolubles et des préparations d'enzymes pancréatiques. L'administration quotidienne de ceux-ci représente un fardeau important pour les patients et les proches aidants. De plus, ces traitements sont compensatoires et aucun ne permet de renverser le cours de la maladie, d'empêcher le déclin

- prématuré de la fonction respiratoire ou de prévenir le recours à la greffe pulmonaire; le décès prématuré des personnes atteintes demeure inévitable.
- Il existe un très grand besoin de santé pour de nouvelles options capables d'atteindre efficacement les objectifs thérapeutiques ciblés et d'améliorer la qualité de vie.
- Aucun des modulateurs de la protéine CFTR approuvés au Canada pour le traitement de la FK n'est actuellement inscrit sur les listes des médicaments au Québec.
- Le traitement d'association ELX/TEZ/IVA représente le quatrième modulateur de la protéine CFTR approuvé au Canada. Il est indiqué par Santé Canada pour le traitement de la FK chez les personnes âgées de 12 ans ou plus qui présentent une mutation ΔF508 sur au moins un allèle du gène CFTR.
- L'association ELX/TEZ/IVA s'administre en ajout aux traitements usuels.

# Résultats cliniques

- Les études cliniques portant sur l'association ELX/TEZ/IVA ont été réalisées sur des patients avec un ppVEMS à l'inclusion ≥ 40 % et ≤ 90 %. Aucune donnée n'est disponible chez les patients présentant une fonction pulmonaire normale (ppVEMS ≥ 90 %).
- Les données actuellement disponibles montrent que l'association ELX/TEZ/IVA génère des bénéfices cliniques significatifs sur tous les paramètres d'efficacité reconnus (ppVEMS, poids, exacerbations pulmonaires et qualité de vie) chez les patients âgés d'au moins 12 ans atteints de FK et présentant au moins une mutation ΔF508 du gène *CFTR*. Les bénéfices cliniques à court terme semblent se maintenir après un suivi additionnel de 96 semaines. Notons que la disponibilité et la robustesse des données d'efficacité diffèrent entre les catégories de génotypes évaluées.
- Les résultats d'une analyse exploratoire suggèrent que l'association ELX/TEZ/IVA réduit les hospitalisations liées aux exacerbations pulmonaires, de même que les exacerbations pulmonaires nécessitant une antibiothérapie intraveineuse.
- Les résultats des analyses de sous-groupes suggèrent que l'association ELX/TEZ/IVA procure des bénéfices sur la fonction pulmonaire autant chez les patients âgés de 12 à 18 ans que chez ceux âgés de 18 ans ou plus.
- Les données chez les patients présentant une atteinte grave de la fonction pulmonaire (ppVEMS < 40 %) se limitent à une analyse de sous-groupe *post-hoc* de l'étude 102, à deux études observationnelles et à l'expérience des cliniciens dans le cadre du programme d'accès compassionnel actuellement en place. Les données suggèrent que l'association ELX/TEZ/IVA améliore la fonction respiratoire et préviendrait le recours à la greffe pulmonaire chez ces patients.
- Globalement, l'association ELX/TEZ/IVA est bien tolérée.
- Malgré des résultats d'une ampleur très appréciable sur des paramètres influençant fortement le pronostic, il persiste une incertitude quant à l'ampleur de l'effet du traitement sur la survie et la capacité des patients à mener une vie plus productive et épanouissante.

### Délibération sur la valeur thérapeutique

# Patients ayant un volume expiratoire maximale par seconde (VEMS) d'au moins 40 % et d'au plus 90 % de la valeur prédite

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis de reconnaître la valeur thérapeutique de l'association élexacaftor/tézacaftor/ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) chez les patients atteints de fibrose kystique, âgés de 12 ans ou plus et qui présentent une mutation ΔF508 sur au moins un allèle du gène *CFTR*, ainsi qu'un VEMS de départ d'au moins 40 % et d'au plus 90 % de la valeur prédite.

### Motifs de la position unanime

- En s'appuyant sur les résultats des essais cliniques et des méta-analyses en réseau, les membres reconnaissent que l'association ELX/TEZ/IVA améliore significativement le pourcentage de la valeur prédite du VEMS (ppVEMS), la qualité de vie, la fréquence des exacerbations pulmonaires et l'indice de masse corporelle (IMC) des patients atteints de fibrose kystique, âgés de 12 ans ou plus et qui présentent un VEMS de départ d'au moins 40 % et d'au plus 90 % de la valeur prédite. De plus, les données suggérant que l'association ELX/TEZ/IVA réduit les hospitalisations liées aux exacerbations pulmonaires, de même que les exacerbations pulmonaires nécessitant une antibiothérapie intraveineuse, sont d'intérêt clinique.
- Il est jugé que l'association ELX/TEZ/IVA procure des bénéfices cliniques significatifs dans toutes les catégories de génotypes évaluées (ΔF508/ΔF508, ΔF508/mutation associée à fonction minimale, ΔF508/mutation affectant l'activation du canal, ΔF508/mutation associée à une fonction résiduelle), en dépit d'une certaine hétérogénéité dans l'ampleur des résultats sur le ppVEMS et l'IMC.
- Les bénéfices cliniques observés à court terme semblent se maintenir après un suivi additionnel de 96 semaines.
- Il est estimé que l'amélioration soutenue de tous les paramètres intermédiaires d'efficacité reconnus devrait se traduire à long terme par un avantage de survie, bien que l'ampleur de celui-ci soit difficile à estimer.
- Globalement, l'association ELX/TEZ/IVA est bien tolérée.
- Les témoignages des patients et des représentants d'associations de patients permettent de reconnaître un très grand besoin de santé chez cette population. L'association ELX/TEZ/IVA représente une grande avancée et répondrait davantage à ce besoin que tout autre médicament actuellement sur le marché.
- L'association ELX/TEZ/IVA est une thérapie qui s'ajoute aux autres traitements. Les membres insistent sur la pertinence de poursuivre les traitements usuels pour la prise en charge des symptômes afin d'éviter la détérioration de la condition des patients.

# Patients ayant un VEMS inférieur à 40 % de la valeur prédite

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription ayant exercé leur droit de vote sont majoritairement d'avis de reconnaître la valeur thérapeutique de l'association ELX/TEZ/IVA chez les patients atteints de fibrose kystique, âgés de 12 ans ou plus et qui présentent une mutation  $\Delta$ F508 sur au moins un allèle du gène *CFTR*, ainsi qu'un VEMS de départ inférieur à 40 % de la valeur prédite.

# Motifs de la position majoritaire

■ Les données disponibles chez les patients présentant une atteinte grave de la fonction pulmonaire sont limitées et, pour la plupart, issues d'études observationnelles non comparatives. Néanmoins, elles suggèrent que l'association ELX/TEZ/IVA améliore la fonction respiratoire. De plus, elle préviendrait le recours à la greffe pulmonaire, ce qui constitue un objectif de traitement d'une très grande pertinence clinique.

 Considérant que ces patients comptent parmi ceux chez qui le besoin de santé est le plus important, les données, bien qu'empreintes d'incertitude, permettent néanmoins de reconnaître une valeur thérapeutique chez cette catégorie de patients.

# Motifs de la position minoritaire

■ Les patients dont le VEMS était inférieur à 40 % de la valeur prédite lors de la sélection étaient exclus des études pivots. Les données disponibles chez ces patients sont peu robustes et comportent de nombreuses limites. Bien qu'encourageantes, ces données ne sont pas suffisantes pour reconnaître une valeur thérapeutique.

### Patients ayant un VEMS supérieur à 90 % de la valeur prédite

Faute de données concernant l'association ELX/TEZ/IVA chez les patients présentant une fonction pulmonaire normale (VEMS supérieur à 90 % de la valeur prédite), l'efficacité et l'innocuité de cette thérapie ne peuvent être appréciées. Par conséquent, la valeur thérapeutique de l'association ELX/TEZ/IVA ne peut être reconnue chez cette catégorie de patients.

# **JUSTESSE DU PRIX**

Le prix de vente garanti d'une boîte de Trikafta<sup>MC</sup>, contenant 56 comprimés de l'association ELX/TEZ/IVA (100 mg − 50 mg − 75 mg) et 28 comprimés d'IVA (150 mg), est de 23 520 \$. Le coût d'acquisition, à raison de deux comprimés d'association triple le matin et d'un comprimé d'IVA le soir, est de 305 760 \$ pour chaque année de traitement. Ces coûts s'ajoutent à ceux des traitements usuels.

### RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a entre autres pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) de l'association ELX/TEZ/IVA en ajout aux traitements usuels, comparativement à ces derniers utilisés seuls chez les patients atteints de FK âgés de 12 ans ou plus qui présentent une mutation  $\Delta$ F508 sur au moins un allèle du gène *CFTR*. Ces patients sont répartis en quatre populations différentes, définies selon les catégories de génotype et les prévalences relatives suivantes :

- homozygote pour la mutation ΔF508 (génotype ΔF508/ΔF508;
   %);
- hétérozygote pour la mutation ΔF508 avec mutation associée à une fonction minimale de la protéine CFTR (génotype ΔF508/fonction minimale; %);
- hétérozygote pour la mutation ΔF508 avec mutation affectant l'activation du canal (génotype ΔF508/activation du canal; %);
- hétérozygote pour la mutation ΔF508 avec mutation associée à une fonction résiduelle de la protéine CFTR (génotype ΔF508/fonction résiduelle; %).

# De plus, cette analyse pharmacoéconomique :

repose sur un modèle de microsimulation, qui simule le parcours de soins et l'évolution de la maladie de patients ayant des caractéristiques similaires à celles observées dans les essais cliniques portant sur l'association ELX/TEZ/IVA. Le parcours de soins tient notamment compte des exacerbations pulmonaires, des greffes pulmonaires, des hospitalisations ainsi que du décès. Ces aspects de la maladie sont prédits en fonction des caractéristiques de base des patients et de leur évolution respective. Elles incluent notamment le ppVEMS, le score Z du poids selon l'âge, le taux

d'exacerbation pulmonaire, l'admissibilité à la greffe pulmonaire ainsi que la présence ou non de diabète;

- simule principalement l'évolution de la maladie par le déclin progressif du ppVEMS, dont la vitesse est supposée être similaire chez les patients atteints des catégories de génotypes ΔF508/ΔF508, ΔF508/fonction minimale et ΔF508/activation du canal. Les patients présentant un génotype ΔF508/fonction résiduelle ont un ppVEMS qui décline plus lentement;
- porte sur un horizon temporel à vie;
- s'appuie principalement sur les données d'efficacité de la comparaison indirecte précitée pour estimer l'effet attendu de l'ajout de l'association ELX/TEZ/IVA aux traitements usuels, comparativement à ces derniers seuls. Pour les patients ayant un génotype ΔF508/fonction minimale, les données proviennent essentiellement de l'étude 102. Les données portant sur le profil d'innocuité du traitement pour chacune des catégories de génotype proviennent de leurs essais cliniques respectifs;
- retient des valeurs d'utilité estimées à partir d'une équation de régression linéaire développée par Solem et ses collaborateurs (2016) à partir des données des études TRAFFIC et TRANSPORT (Wainwright 2015), lesquelles avaient pour objectif d'évaluer l'efficacité de LUMA/IVA chez des patients âgés de 12 ans et plus. Cette équation vise à estimer la relation entre le ppVEMS et le score EQ-5D-3L Index;
- est réalisée selon la perspective sociétale, dans laquelle sont notamment inclus les coûts d'acquisition des médicaments et de leur administration, des suivis médicaux, de la prise en charge des exacerbations pulmonaires et des effets indésirables, de la greffe pulmonaire ainsi que ceux en lien avec les pertes de productivité des patients et des proches aidants.

Selon le fabricant et d'après une approche probabiliste, pour les populations ayant un génotype  $\Delta F508/\Delta F508$ ,  $\Delta F508/fonction$  minimale,  $\Delta F508/activation$  du canal et  $\Delta F508/fonction$  résiduelle, les RCUI moyens sont respectivement estimés à  $\Box$ ,  $\Box$ ,  $\Box$  et  $\Box$  \$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné). En pondérant ces derniers selon la prévalence relative des populations, le RCUI moyen des patients atteints de FK âgés de 12 ans ou plus qui présentent une mutation  $\Delta F508$  sur au moins un allèle du gène *CFTR* est de  $\Box$  \$/QALY gagné. Selon les analyses de sensibilité déterministes effectuées, celui-ci pourrait varier de  $\Box$  \$/QALY gagné. Par ailleurs, pour chacune des catégories de génotype, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 100 000 \$/QALY gagné est de  $\Box$  %.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est jugée adéquate, notamment en ce qui a trait au modèle utilisé et aux comparateurs retenus. Par ailleurs, il est noté que la régression logistique utilisée pour estimer le risque de décès (Liou 2001) a, d'une part, fait l'objet d'une validation de sa validité externe à cinq ans (McGarry 2020) et, d'autre part, vu la robustesse de ses résultats confirmée par une approche alternative qui s'appuyait cette fois sur des données plus récentes (Liou 2020).

# Approche de l'analyse de l'INESSS

Comme précédemment relevé, le pronostic des patients peut être influencé par les mutations présentes sur les allèles du gène *CFTR*. Les résultats de diverses études, corroborés par l'avis d'experts, suggèrent que le déclin de la fonction respiratoire serait similaire, ou ne différerait que marginalement, pour la plupart des catégories de génotype, à l'exception des patients présentant une mutation associée à une fonction résiduelle de la protéine CFTR, dont le déclin serait nettement plus lent. Suivant ces constats, aux

fins de l'analyse, les patients avec les génotypes ΔF508/ΔF508, ΔF508/fonction minimale et ΔF508/activation du canal sont considérés comme étant atteints de la forme classique. Pour ces derniers, l'INESSS juge plus approprié de rapporter un RCUI unique. Notons que, lorsque les résultats du fabricant sont repondérés par l'INESSS pour se limiter à ces trois génotypes, le RCUI devient alors de \$\infty\$ \(\lambda\) \(\lambda\) \(\lambda\) \(\lambda\) \(\lambda\) gagné. En ce qui concerne les patients ayant une mutation associée à une fonction résiduelle de la protéine CFTR, il est jugé préférable d'analyser l'efficience séparément des autres classes, en raison de leur pronostic distinct. Par ailleurs, l'appréciation globale des données portant sur cette population mène à des constats moins robustes. Rappelons que ces patients ont seulement été suivis pendant huit semaines, qu'aucune donnée n'est disponible sur les exacerbations pulmonaires et que l'effet estimé de l'association ELX/TEZ/IVA sur le ppVEMS est plus modéré. C'est pourquoi il a été jugé préférable de réaliser cette analyse sous forme de scénarios exploratoires.

### Mutations associées à la forme classique de la maladie

L'INESSS a relevé, à partir de l'analyse soumise par le fabricant, des éléments susceptibles d'affecter l'estimation du RCUI. Il a apporté certaines modifications et celles qui sont présentées plus bas ont davantage d'effet sur les résultats :

- Adhésion au traitement: Le fabricant estime que le taux d'adhésion à l'association ELX/TEZ/IVA serait de 80 %, en s'appuyant sur une étude observationnelle (Suthoff 2016) portant sur l'IVA. Notons que cette étude incluait plusieurs patients âgés de moins de 12 ans (24 %), alors que l'association ELX/TEZ/IVA est présentement uniquement indiquée pour les patients de 12 ans ou plus. Par ailleurs, l'analyse du fabricant présume que le traitement serait aussi efficace dans le cas d'une adhésion de 80 % que dans celui d'une adhésion parfaite. Pourtant, il a été noté dans quelques rapports de cas que des arrêts de l'IVA, même temporaires, sont associés à une diminution abrupte du ppVEMS (Trimble). Selon ces considérations, advenant une adhésion réduite, il faudrait minimalement modéliser une efficacité moindre pour l'association ELX/TEZ/IVA. Dans l'ensemble, il est jugé plus probable que les patients prendront leur traitement sans interruption; conséquemment, les analyses de l'INESSS supposent une adhésion de 100 %.
- Valeurs d'utilité :
  - Comme relevé précédemment, le fabricant s'appuie sur l'équation développée par Solem et ses collaborateurs (2016) pour estimer les valeurs d'utilité des patients, selon leur ppVEMS. L'INESSS juge que cette méthodologie génère des valeurs d'utilité très élevées pour tous les niveaux de ppVEMS, ce qui représente vraisemblablement une surestimation. Par exemple, en utilisant cette équation, une personne avec un ppVEMS aussi bas que 30 % aurait une valeur d'utilité de 0,86, dépassant significativement celle de la population québécoise atteinte de maladie pulmonaire chronique obstructive, qui est estimée à 0,68 dans la documentation scientifique (Poder 2020). C'est pourquoi, dans son scénario de base, l'INESSS a plutôt opté pour les valeurs d'utilité stratifiées selon la sévérité, lesquelles sont régulièrement utilisées dans les écrits scientifiques (Tappenden 2014, Panguluri 2017, Sharma 2018). En analyse de sensibilité, celles issues d'une fonction linéaire développée par l'Institute for Clinical and Economic Review sont retenues et également estimées selon le ppVEMS à partir des données de Tappenden.
  - Sans égard au ppVEMS, le fabricant ajoute à l'association ELX/TEZ/IVA un incrément d'utilité fixe et permanent, lequel représentait ses bénéfices sur les préférences des patients découlant des effets extra-pulmonaires. La méthodologie détaillant cet incrément est peu détaillée et l'hypothèse d'un effet fixe soutenu à long terme est improbable. En effet, une

certaine détérioration dans le temps de la condition extra-pulmonaire est attendue, étant donné que, génétiquement, la maladie demeure présente. C'est pourquoi, dans son scénario de base, l'INESSS retire l'incrément. Toutefois, en raison du mécanisme d'action de la triple association, il est plausible qu'une estimation de l'utilité basée exclusivement sur la fonction respiratoire ne capture pas l'ensemble des bénéfices dont pourrait bénéficier le patient. Une analyse de sensibilité plus optimiste quant à l'effet du traitement est réalisée (borne minimale), en maintenant toutes les hypothèses du fabricant au sujet des valeurs d'utilité.

- Effet à long terme sur le ppVEMS: Le fabricant s'appuie sur les résultats de l'étude EXTEND pour affirmer que l'association ELX/TEZ/IVA viendrait ralentir la vitesse du déclin naturel du ppVEMS de 61,5 %, ce que l'INESSS a également retenu dans son scénario de base. Néanmoins, certains experts ont jugé qu'une telle estimation serait conservatrice, compte tenu du fait qu'elle s'appuie sur des résultats observés avec l'association TEZ/IVA, dont les bénéfices cliniques sont moindres que ceux de l'association triple. Par conséquent, une analyse de sensibilité supposant non seulement un ralentissement, mais bien un arrêt du déclin du ppVEMS a été réalisée.
- Coût des hospitalisations : Le coût moyen de toute hospitalisation serait réduit par l'utilisation de l'association triple, selon l'analyse du fabricant. Les consultations d'experts ainsi que l'appréciation de diverses publications mènent à penser que cette hypothèse est plausible, en adoptant l'idée que les exacerbations et autres complications seraient non seulement moins fréquentes, mais également moins sévères. Cette diminution de la sévérité n'a toutefois pas été spécifiquement démontrée pour l'association ELX/TEZ/IVA et l'ordre de grandeur de la réduction des coûts demeure très incertain. L'INESSS a retenu dans son scénario de base que ces patients auraient un coût d'hospitalisation inférieur à celui des patients recevant uniquement les traitements usuels, mais d'une différence moindre que celle proposée par le fabricant. En analyse de sensibilité, la borne maximale de l'INESSS n'attribue aucune différence sur ce paramètre. Notons toutefois que les résultats sont peu sensibles à ces modifications; cela s'explique principalement par le fait que le prix du médicament est l'élément ayant la plus grande influence sur les coûts, celui-ci étant beaucoup plus élevé que celui des ressources potentiellement réduites par son utilisation. Par ailleurs, certains coûts ont été modifiés compte tenu des statistiques de performance hospitalière pour estimer le niveau d'intensité relative des ressources utilisées pour les admissions concernant la FK.
- Perte des brevets: Contrairement au fabricant, l'INESSS ne tient pas compte des effets possibles, sur le coût d'acquisition de l'association ELX/TEV/IVA, de l'échéance éventuelle des brevets menant à la production de versions génériques. Cela est en phase avec toutes les autres évaluations de l'Institut.

Une limite importante à l'analyse a de plus été relevée; elle concerne les patients avec une atteinte respiratoire plus sévère, soit avec un ppVEMS inférieur à 40 % : ils ne sont pas considérés dans cette analyse. En effet, la modélisation de l'effet des traitements ainsi que la détermination des caractéristiques moyennes des patients au moment du commencement du traitement s'appuient sur les études cliniques précitées, lesquelles se limitent notamment à des patients ayant un ppVEMS > 40 % et  $\leq$  90 %. Il n'est donc pas possible d'estimer avec précision l'effet attendu ni l'efficience chez les patients commençant un traitement par l'association ELX/TEV/IVA et dont le ppVEMS est inférieur à 40 %.

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant l'ajout de l'association ELX/TEZ/IVA aux traitements usuels à l'utilisation seule de ces derniers pour le traitement de la fibrose kystique chez les patients présentant une mutation ΔF508 de classe I à III du gène *CFTR* 

Perspective sociétale	ΔAVG	ΔQALY	ΔCoût (\$)	RCUI (\$/QALY gagné)
FABRICANT (DÉTERMINISTE)				
ΔF508/ΔF508				
ΔF508/fonction minimale				
ΔF508/activation du canal				
Pondéré <sup>a</sup>				
INESSS <sup>a</sup>				
PRINCIPALES ANALYSES DÉTERMINISTES UNIV	ARIÉES EFFECTUÉES	b		
1. Adhésion au traitement	12,16	14,01	6 016 084	429 400
2. Valeurs d'utilité				
a. Selon ICER	12,16	11,36	4 650 840	409 290
<ul> <li>b. Selon la sévérité</li> </ul>	12,16	13,64	4 650 840	341 048
3. Effet à long terme sur le ppVEMS	13,10	15,11	4 711 633	311 834
4. Coût des soins de soutien <sup>c</sup>	12,16	14,01	4 921 816	351 296
5. Coût des hospitalisations	12,16	14,01	4 717 862	336 739
6. Perte des brevets	12,16	14,01	6 615 641	472 194
7. Seuil de greffe pulmonaire <sup>d</sup>	12,06	13,92	4 614 660	331 473
Scénario de base déterministe	,			
1+2b+4+5+6+7	10,37	9,35	6 996 332	748 533 <sup>e</sup>
Borne inférieure				
1+3+4+5+6+7	12,03	13,33	7 437 829	558 123
Borne supérieure				
1+2a+4+5+6+7	10,37	6,20	7 027 040	1 134 104
Analyses de sensibilité probabilistes	La probabilité	est de 0 % que	le ratio soit ≤ 100	000 \$/QALY gagné.

ΔAVG: Différence d'années de vie gagnées; ΔCoût: Différence de coût; ΔF508/ΔF508: Population dite homozygote; ΔF508/activation du canal: Population dite hétérozygote, avec mutation affectant l'activation du canal; ΔF508/fonction minimale: Population dite hétérozygote, avec fonction minimale de la protéine CFTR; ΔQALY: Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; CFTR: Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator; ELX/TEZ/IVA: Élexacaftor/tézacaftor/ivacaftor; ICER: Institute for Clinical and Economic Review; MSSS: Ministère de la Santé et des Services sociaux; ppVEMS: Pourcentage de la valeur prédite du volume expiratoire maximal par seconde; RCUI: Ratio coût-utilité incrémental.

- a Ces résultats sont pondérés en fonction de la prévalence relative estimée de chacune des catégories de génotype.
- b D'autres modifications, de moindre importance, ont été apportées au scénario de base du fabricant.
- c Le coût des traitements usuels au cours des années gagnées a été considéré.
- d Le seuil de transplantation a été établi à un ppVEMS de 25 %, plutôt que celui de 40 % retenu par le fabricant, sur la base de l'avis des experts consultés.
- e La perspective a un impact marginal; lorsque celle du MSSS est retenue, le RCUI est de 750 067 \$/QALY gagné.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le RCUI le plus vraisemblable selon une approche déterministe est de 748 533 \$/QALY gagné (RCUI moyen probabiliste : 695 869 \$/QALY gagné). Selon les analyses de sensibilités effectuées, il varie de 558 123 à 1 134 104 \$/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 100 000 \$/QALY gagné est de % selon le scénario de base. À partir de l'estimation fournie en scénario de base, seule une baisse de prix de 89 % ou de 83 % permettrait d'atteindre un RCUI de 50 000 et 100 000 \$/QALY gagné, respectivement.

### Mutations associées à une fonction résiduelle de la protéine CFTR

En tenant compte des mêmes modifications que celles indiquées ci-dessus, des scénarios exploratoires sont réalisés pour les patients présentant une mutation associée à une fonction résiduelle de la protéine CFTR. Cependant, aucune amélioration du poids corporel n'est jugée attribuable à l'association ELX/TEZ/IVA et l'amélioration du ppVEMS qu'elle apporterait à court terme est plus faible que chez les patients présentant une mutation associée à la forme classique de la maladie. Également, bien que la réduction de la vitesse de déclin naturel du ppVEMS soit aussi établie à 61,5 % avec l'association, notons que le déclin naturel chez les patients aux prises avec ces mutations est également plus lent comparativement à ceux ayant une mutation classique. Finalement, le risque d'exacerbations pulmonaires est également réduit; cependant, l'attribution d'un effet direct de l'association ELX/TEZ/IVA sur la réduction du risque d'exacerbation, en plus de celui médié par le ppVEMS, est jugée plus hasardeuse. Ainsi, l'INESSS a réalisé, selon la perspective sociétale, trois scénarios exploratoires qui se distinguent par l'ampleur de leur effet sur les exacerbations pulmonaires:

- Scénario optimiste: En considérant que l'association ELX/TEZ/IVA apporte une réduction directe du risque d'exacerbation pulmonaire de 69 %, et soutenue à long terme, le RCUI par rapport aux traitements usuels est estimé à 1,12 M\$/QALY gagné.
- Scénario alternatif: En considérant que l'association apporte une réduction directe du risque d'exacerbation pulmonaire de 50 %, et soutenue à long terme, le RCUI serait de 1,21 M\$/QALY gagné.
- Scénario pessimiste: En considérant que l'association ELX/TEZ/IVA n'apporte aucune réduction directe du risque d'exacerbation pulmonaire, le RCUI s'établirait à 1,39 M\$/QALY gagné.

Ces ratios estimés constituent des mesures imparfaites de l'efficience et en l'absence de meilleures données cliniques, l'INESSS ne peut pas apprécier l'efficience pour les patients présentant une mutation associée à une fonction résiduelle de la protéine CFTR.

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

En raison des divers symptômes de la maladie, les patients souffrant de FK ont fréquemment recours aux services de santé et de services sociaux. Leur prise en charge est réalisée par des équipes multidisciplinaires pouvant faire appel à un nombre élevé de spécialités (pneumologie, gastroentérologie, infectiologie, inhalothérapie, nutrition, endocrinologie, pharmacie, oto-rhino-laryngologie, génétique, psychologie/psychiatrie, travail social). En 2019, les patients canadiens atteints de FK ont été hospitalisés en moyenne de 11 (enfants) à 14 jours (adultes) et un quart des adultes avec FK ont recu 40 jours d'antibiothérapie à domicile (Fibrose kystique Canada). Les hospitalisations sont principalement liées aux exacerbations pulmonaires et, dans une moindre mesure, aux obstructions intestinales. Elles sont coûteuses en raison de leur durée et du nombre important de ressources qu'elles sollicitent. Bien qu'empreints d'incertitude, les résultats d'une analyse exploratoire de l'étude 102 suggèrent que l'association ELX/TEZ/IVA réduit les hospitalisations liées aux exacerbations pulmonaires, de même que les exacerbations pulmonaires nécessitant une antibiothérapie intraveineuse. Ainsi, en améliorant la condition des patients, l'association ELX/TEZ/IVA a le potentiel de réduire l'utilisation des ressources liées à la prise en charge des complications de la FK. De plus, une réduction des hospitalisations devrait concourir à une diminution de l'absentéisme, ce qui pourrait permettre aux patients et à leurs proches aidants de poursuivre leurs activités personnelles, académiques ou professionnelles.

Des données observationnelles suggèrent également que l'association ELX/TEZ/IVA prévient le recours à la greffe pulmonaire. Cette procédure rétablit la fonction pulmonaire, mais s'avère lourde pour le patient, l'équipe clinique, le système de soins de santé et les proches aidants. Après la greffe, les patients doivent poursuivre certains traitements pour les symptômes de la maladie et recevoir des traitements post-transplantation pour le reste de leur vie. De plus, les risques de complications suivant la greffe sont importants, complications pouvant conduire au décès des patients à plus ou moins long terme. Ainsi, le fait de prévenir ou de repousser la greffe pulmonaire aurait des répercussions favorables, tant sur les patients que sur le système de soins.

Notons que la diminution des hospitalisations, des exacerbations pulmonaires et du recours à la greffe, ainsi que l'amélioration de la qualité de vie, sont des bénéfices ayant été considérés et valorisés dans les analyses pharmacoéconomiques de l'INESSS.

### Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement de l'association ELX/TEZ/IVA pour le traitement de la FK chez les patients âgés de 12 ans ou plus qui présentent une mutation  $\Delta$ F508 du gène *CFTR* sur au moins un allèle. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des statistiques de facturation, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

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

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre de Québécois atteints de FK	S. O.	1 200
Proportion de patients ayant au moins une mutation ΔF508 du gène <i>CFTR</i>	S. O.	87,8 %
Proportion âgée de 12 ans ou plus	S. O.	74 %
Nombre de patients âgés de 12 ans ou plus et présentant au moins une mutation ΔF508 du gène <i>CFTR</i> au Québec (An 0)		780
Proportion de ces patients ayant un ppVEMS d'au plus 90 %	S. O.	80 %
Proportion de patients ayant reçu une greffe pulmonaire	s. o.	8 %
Proportion de patients assurés par le RPAM	%	50 %
Nombre de patients admissibles au traitement (sur 3 ans)	et et	287, 287 et 287
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché de ELX/TEZ/IVA (sur 3 ans)	, et %	56, 81 et 88 %
Provenance de ses parts de marché	En ajout aux traitements usuels	En ajout aux traitements usuels <sup>a</sup>
COÛT DES TRAITEMENTS		
Coût annuel moyen de traitement d'un patient par l'association ELX/TEZ/IVAb	\$	306 810 \$ <sup>c</sup>

CFTR: Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator; ELX/TEZ/IVA: Élexacaftor/tézacaftor/ivacaftor; FK: Fibrose kystique; ppVEMS: Pourcentage de la valeur prédite du volume expiratoire maximal par seconde; RPAM: Régime public d'assurance médicaments; s. o.: Sans objet.

- Dans l'analyse principale de l'INESSS, le paiement des modulateurs de la protéine CFTR dans le cadre de la mesure du patient d'exception de la RAMQ n'est pas considéré. Conséquemment, il est supposé que la triple association viendrait simplement s'ajouter aux traitements usuels. Or, en analyse additionnelle, l'utilisation de ces modulateurs dans le cadre de la mesure de dernier recours est retenue et, dans le scénario statu quo (où l'association triple n'est pas inscrite sur les listes), il est considéré que tous les patients recevant ces modulateurs transfèreraient vers la triple association dans les prochaines années, également dans le cadre de la mesure du patient d'exception.
- b Ces coûts ne tiennent pas compte de celui des services professionnels du pharmacien ni de la marge bénéficiaire des grossistes. Ils sont intégrés dans l'analyse, mais ont un impact marginal.
- c Dans l'analyse additionnelle, qui prend en considération dans le scénario statu quo le paiement de ELX/TEZIVA par la mesure du patient d'exception, le prix de vente garanti soumis par le fabricant est également appliqué. Notons que le coût annuel moyen estimé pour les autres modulateurs de la protéine CFTR est similaire ou légèrement supérieur à celui demandé pour la triple association.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. De fait, le fabricant s'est principalement appuyé sur la base de données de Fibrose kystique Canada, laquelle constitue une source d'information de haute réputation. Toutefois, l'INESSS n'adhère pas à certaines hypothèses formulées et a conséquemment apporté un ensemble de modifications. Celles présentées plus bas ont le plus d'effet sur les résultats :

- Population admissible au traitement: Les analyses du fabricant concernent tous les patients atteints de FK âgés de 12 ans ou plus et qui présentent une mutation ΔF508 du gène *CFTR* sur au moins un allèle. Les analyses de l'INESSS, quant à elles, concernent une population un peu plus restreinte, qui exclut les patients qui ont un ppVEMS supérieur à 90 % (20 %) ainsi que ceux ayant reçu une greffe pulmonaire (8 %), en cohérence avec la définition anticipée de l'indication reconnue pour le paiement. Notons toutefois que la proportion de patients ayant une fonction pulmonaire normale pourrait être légèrement sous-estimée, étant donné que la donnée retenue provient d'une cohorte de patients adultes. De fait, elle exclut les patients ayant de 12 à 17 ans, lesquels sont le plus susceptibles d'avoir une fonction pulmonaire normale. Dans l'ensemble, ces modifications diminuent l'impact budgétaire estimé.
- Parts de marché de ELX/TEZ/IVA: Le fabricant considère que les parts de marché de l'association et % au cours de chacune des trois premières années suivant son inscription sur les listes. Elles sont attribuées à des patients pour lesquels un coût annuel complet est comptabilisé dès la première année. D'après les consultations conduites par l'INESSS, il est sans équivoque que la demande de ce traitement, par les patients et leurs proches, est très forte. Il est donc attendu que sa vitesse d'adoption sera très élevée. Notons que la monographie émet quelques mises en garde, dont la recommandation de réaliser des examens ophtalmologiques en amont pour les enfants et de vérifier les niveaux de transaminases pour tous les patients avant de commencer le traitement par l'association. Cependant, il est plausible que ces investigations auront été réalisées au préalable pour plusieurs patients, soit au cours des suivis médicaux périodiques, par anticipation de la prescription du traitement. À la suite de ces considérations, il est supposé que 37,5 % des patients commenceront le traitement dès les trois premiers mois suivant son inscription. Au terme de la première année, 75 % des patients admissibles auraient commencé le traitement et cette proportion s'élèverait à 90 % au terme de la troisième année. Les parts de marché escomptées en moyenne au cours des trois premières années suivant son inscription sont donc de 56, 81 et 88 %. Cette modification augmente l'impact budgétaire estimé.
- Coût annuel de traitement: En conformité avec les modifications apportées à l'analyse pharmacoéconomique, l'INESSS présume que le taux d'adhésion à l'association ELX/TEZ/IVA serait de 100 %, contrairement au fabricant qui attend plutôt un taux de 80 %. Cela augmente l'impact budgétaire estimé.

Une analyse additionnelle a été réalisée par l'INESSS; elle tient compte de la mesure du patient d'exception de la RAMQ. Celle-ci est jugée pertinente, au vu du nombre de patients qui reçoivent un modulateur de la protéine CFTR par cette mesure, alors qu'aucun n'est inscrit sur les listes. Elle s'appuie sur les données médico-administratives de la RAMQ portant sur leur utilisation entre janvier 2018 et décembre 2020. Suivant une projection linéaire, il est attendu que le nombre de patients qui recevrait un modulateur dans le cadre de cette mesure de dernier recours serait respectivement de 98, 116 et 133 en 2022, en 2023 et en 2024. Étant donné que l'association ELX/TEZ/IVA paraît d'efficacité supérieure à celle des autres traitements modulateurs de la protéine CFTR, il est présumé que les patients recevant l'un de ceux-ci seraient transférés vers l'association triple, même si cette dernière n'est pas inscrite. Conséquemment, dans l'éventualité de l'inscription de l'association ELX/TEZ/IVA sur les listes des médicaments, la considération de la mesure du patient d'exception vient amoindrir l'impact budgétaire net estimé.

Impacts budgétaires de l'inscription de Trikafta<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments pour le traitement de la fibrose kystique chez les patients de 12 ans ou plus présentant au moins une mutation ΔF508 du gène *CFTR* (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT	·			
RAMQ <sup>a</sup>	49 566 982 \$	71 539 560 \$	77 538 191 \$	198 644 733 \$
Nombre de personnes	162	233	253	253 <sup>b</sup>
IMPACT NET <sup>C</sup>	·			
RAMQ	49 687 949 \$	71 714 150 \$	77 727 421 \$	199 129 520 \$
RAMQ <sup>d</sup>	19 495 930 \$	36 139 853 \$	36 770 846 \$	92 406 629 \$ <sup>e</sup>
Analysas da sansibilitá	Sur 3 ans, coûts les	plus faibles <sup>f</sup>		135 559 407 \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les	253 121 262 \$		

CFTR: Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator; ELX/TEZ/IVA: Élexacaftor/tézacaftor/ivacaftor; IVA: Ivacaftor; LUMA/IVA: Lumacaftor/ivacaftor; RPAM: Régime public d'assurance médicaments; TEZ/IVA: Tézacaftor/ivacaftor.

- a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- b Le nombre total de personnes suppose que tous les patients poursuivent leur traitement d'une année à l'autre.
- c Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- d Cette analyse déduit de l'impact budgétaire les coûts qui seraient engagés par le paiement de ELX/TEZ/IVA dans le cadre de la mesure du patient d'exception.
- e Une analyse de sensibilité s'appuyant sur une projection prévoyant une croissance plus faible du nombre de patients dont le traitement est remboursé par la mesure du patient d'exception rehausse l'estimation de l'impact net à 118 M\$.
- f Les estimations sont réalisées en tenant compte de parts de marché plus faibles (45, 69 et 78 % plutôt que 56, 81 et 88 % sur 3 ans) et d'un taux de couverture par le RPAM plus faible (40 % plutôt que 50 %).
- g Les estimations sont réalisées en tenant compte de parts de marché plus élevées (60, 86 et 93 % plutôt que 56, 81 et 88 % sur 3 ans) et d'un taux de couverture par le RPAM plus élevé (60 % plutôt que 50 %).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts de près de 200 M\$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ dans les trois premières années suivant l'inscription de l'association ELX/TEZ/IVA. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 216 patients seraient traités en moyenne chacune des années, pour atteindre un total de 253 patients au terme de la troisième. Notons que, comme relevé précédemment, les cliniciens jugent préférable que la première dose soit administrée en établissement de santé par anticipation de la quantité importante de sécrétions évacuées dès les premières heures. Un certain coût incomberait alors aux hôpitaux s'ils décidaient de distribuer la première boîte.

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

L'inscription de l'association ELX/TEZ/IVA pour le traitement de la FK, dont le coût de traitement individuel est élevé, représente un coût d'opportunité annuel moyen pour le système de santé québécois estimé à 66,4 M\$ pour le traitement de 216 personnes. Afin de mettre en perspective ces coûts et ce qu'ils représentent, voici quelques exemples comparatifs de coûts en soins de santé. Dans un contexte de ressources limitées, ce coût d'opportunité pourrait représenter des sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer afin de permettre l'inscription du médicament.

# Coût d'opportunité lié à l'inscription de Trikafta<sup>MC</sup> – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 66 376 507 \$

Comparaison			
Coûts en médicaments			
Traitement à long terme de la fibrose kystique par la triple association	307 299 \$ en coût additionnel moyen par patient	216 personnes	
Coûts en soins de santé	, , ,		
Équivalent en nombre d'heures de soins infirmiers à domicile	83 \$/heure	799 717 heures	
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	74 736 \$/place	888 places	
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	75 000 \$/lit	885 lits	
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	241 \$/jour	275 421 jours	

### 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

- La FK est une maladie génétique mortelle. Aucun traitement permettant de renverser le cours de la maladie, d'empêcher le déclin prématuré de la fonction respiratoire ou de prévenir le recours à la greffe pulmonaire n'est actuellement disponible au Québec.
- Le besoin de santé non comblé demeure très important.
- Les résultats reposent principalement sur plusieurs études de bonne qualité méthodologique menées sur des patients atteints de FK avec au moins une mutation ΔF508 du gène *CFTR*, âgés de 12 ans ou plus et présentant un VEMS à l'inclusion d'au moins 40 % et d'au plus 90 % de la valeur prédite.
- Les données cliniques disponibles démontrent notamment que l'association ELX/TEZ/IVA génère des bénéfices cliniques significatifs sur tous les paramètres d'efficacité reconnus et qu'ils semblent se maintenir à moyen terme, ce qui devrait se traduire par un bénéfice de survie globale à long terme.
- Chez les patients présentant un VEMS de départ inférieur à 40 % de la valeur prédite, les données issues d'études observationnelles non comparatives suggèrent que l'association ELX/TEZ/IVA améliore la fonction respiratoire et préviendrait le recours à la greffe pulmonaire.
- Faute de donnée concernant les patients présentant une fonction pulmonaire normale (ppVEMS ≥ 90 %), les bénéfices potentiels de l'association ELX/TEZ/IVA ne peuvent être appréciés.
- L'association ELX/TEZ/IVA est bien tolérée.

# Effet sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé et de services sociaux

 Les bénéfices cliniques que procure l'association ELX/TEZ/IVA portent à croire qu'elle aurait le potentiel de réduire l'utilisation des ressources liées à la prise en charge des complications de la FK.
 Une réduction des hospitalisations devrait concourir à une diminution de l'absentéisme, ce qui

- pourrait permettre aux patients et à leurs proches aidants de poursuivre leurs activités personnelles, académiques ou professionnelles.
- L'association ELX/TEZ/IVA réduirait le recours à la greffe pulmonaire, laquelle s'avère lourde pour le patient, l'équipe clinique, le système de soins de santé et les proches aidants.

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

- Le coût annuel de traitement par l'association ELX/TEZ/IVA est d'environ 300 000 \$ et serait engagé de façon récurrente aussi longtemps que le patient demeure admissible et qu'il souhaite le poursuivre. Ce coût s'appliquera donc à la quasi-totalité des patients durant plusieurs années. Il s'ajoute à celui des traitements usuels.
- Les analyses d'efficience sont exclusivement réalisées en s'appuyant sur des données d'efficacité concernant des patients ayant un ppVEMS d'au moins 40 % et d'au plus 90 % à l'instauration du traitement. Pour les patients présentant une mutation associée à la forme classique de la maladie et utilisant l'association ELX/TEZ/IVA durant toute une vie, des bénéfices de santé de 9,4 QALY gagnés sont attendus d'après le scénario de base de l'INESSS. Ces bénéfices sont réalisés moyennant un coût additionnel d'environ 7 M\$ par patient, après considération des économies réalisées en raison d'un meilleur état de santé. En d'autres mots, comparativement à la prise en charge usuelle, l'usage de ELX/TEZ/IVA se traduirait par un RCUI d'environ 749 000 \$/QALY gagné.
- Ce ratio s'appuie sur la reconnaissance d'une amélioration rapide du ppVEMS et du poids corporel, ainsi que d'un ralentissement à vie du déclin progressif du ppVEMS, comparativement aux patients recevant uniquement les traitements usuels. Il est admis dans l'analyse d'efficience que ces effets permettraient ultimement d'augmenter la survie des patients et, notamment, de réduire les exacerbations pulmonaires, les hospitalisations, le recours à la greffe ainsi que les ressources hospitalières nécessaires à la prise en charge des patients en cas de complications.
- Pour les patients présentant une mutation associée à une fonction résiduelle de la protéine CFTR, l'INESSS ne peut adéquatement estimer l'efficience de l'association triple, compte tenu des données cliniques moins robustes et de l'effet apparent qui serait beaucoup plus modeste. Les analyses exploratoires fournissent des RCUI se situant entre 1,12 et 1,39 M\$/QALY gagné.
- Pour les patients présentant une forme classique, il est estimé que seule une baisse de prix de 89 % ou de 83 % à partir du scénario de base permettrait d'atteindre un RCUI de 50 000 ou de 100 000 \$/QALY gagné. Pour les patients présentant une fonction résiduelle de la protéine CFTR, la réduction attendue serait vraisemblablement plus substantielle.
- L'INESSS ne peut évaluer l'efficience chez les patients dont le ppVEMS est inférieur à 40 % au moment de commencer un traitement par ELX/TEZ/IVA.

# Fardeau budgétaire

- Il est estimé que le nombre de patients québécois admissibles à ELX/TEZ/IVA au cours de la première année de son inscription (2022) avoisinerait 574, en se restreignant aux patients âgés de 12 ans ou plus, présentant une mutation ΔF508 sur au moins un allèle, n'ayant jamais reçu de greffe pulmonaire et dont le ppVEMS est inférieur ou égal à 90 %. Environ la moitié de ces patients seraient couverts par le régime public d'assurance médicaments (RPAM).
- En tenant compte de la vitesse d'adoption rapide estimée pour ce traitement, il est attendu qu'un peu plus de 250 patients assurés par le régime public le reçoivent dans les trois premières années suivant son inscription.

- Durant cette période, l'incidence du traitement de ces patients par ELX/TEZ/IVA est estimée à environ 200 M\$ sur le budget de la RAMQ. Un montant similaire serait à débourser par les assureurs privés pour les patients qui ne sont pas couverts par le RPAM.
- Étant donné le nombre de patients qui pourraient vraisemblablement recevoir l'association ELX/TEZ/IVA par l'intermédiaire de la mesure du patient d'exception, et vu que des coûts associés à ces derniers seraient donc inévitablement observés, une analyse additionnelle suggère plutôt que l'impact budgétaire net de l'inscription de ce traitement serait de 92 M\$ sur 3 ans.

# 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 d'inscrire l'association élexacaftor/tézacaftor/ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) sur les listes des médicaments pour le traitement de la fibrose kystique (FK) chez les patients âgés d'au moins 12 ans, qui présentent une mutation  $\Delta$ F508 sur au moins un allèle du gène *CFTR* et qui ont un volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) de départ inférieur ou égal à 90 % de la valeur prédite.

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

# Motifs de la position majoritaire

- L'association ELX/TEZ/IVA procure des bénéfices cliniques chez les patients atteints de FK présentant au moins une mutation ΔF508 du gène CFTR.
- Les données cliniques disponibles chez les patients présentant un VEMS de départ d'au moins 40 % et d'au plus 90 % de la valeur prédite démontrent notamment que l'association ELX/TEZ/IVA génère des bénéfices cliniques significatifs sur tous les paramètres d'efficacité reconnus et qu'ils semblent se maintenir à moyen terme, ce qui devrait se traduire par un bénéfice de survie globale.
- Les données disponibles chez les patients présentant un VEMS de départ inférieur à 40 % de la valeur prédite sont peu robustes. Toutefois, elles suggèrent que l'association ELX/TEZ/IVA améliore la fonction respiratoire et préviendrait le recours à la greffe pulmonaire, laquelle s'avère lourde pour le patient, l'équipe clinique, le système de soins de santé et les proches aidants.
- L'association ELX/TEZ/IVA est bien tolérée.
- Les témoignages des patients et des représentants d'associations de patients permettent de reconnaître un très grand besoin de santé chez cette population. L'association ELX/TEZ/IVA représente une grande avancée et répondrait davantage à ce besoin que tout autre médicament actuellement sur le marché.
- L'association ELX/TEZ/IVA est une thérapie qui s'ajoute aux traitements usuels. Les membres insistent sur la pertinence de poursuivre les traitements usuels pour la prise en charge des symptômes afin d'éviter la détérioration de la condition des patients.
- L'association ELX/TEZ/IVA pourrait réduire l'utilisation des ressources liées à la prise en charge des complications de la FK. Une réduction des hospitalisations devrait concourir à une diminution de l'absentéisme, ce qui pourrait permettre aux patients et à leurs proches aidants de poursuivre leurs activités personnelles, académiques ou professionnelles.

- Dans l'analyse pharmacoéconomique, la valorisation des bénéfices de l'association triple en termes d'hospitalisations, d'exacerbations pulmonaires, de recours à la greffe et d'amélioration de la qualité de vie des patients se traduit par un gain substantiel de 9,4 années de vie gagnées pondérées par la qualité (QALY gagné). Malgré cette donnée, en raison de son coût très élevé, l'ajout de l'association ELX/TEZ/IVA aux traitements usuels représente une option jugée non efficiente comparativement à l'usage de ces derniers seuls. Par ailleurs, une réduction de 89 % ou 83 % de son prix permettrait d'atteindre un ratio coûtutilité incrémental respectif de 50 000 et 100 000 \$/QALY gagné.
- L'incidence budgétaire sur trois ans de 200 M\$ est jugée très élevée. Cependant, lorsqu'on prend en considération la mesure du patient d'exception, laquelle tient compte du fait qu'une proportion de patients recevront un traitement modulateur de la protéine CFTR même s'il n'est pas inscrit sur les listes, l'incidence est plutôt de 92 M\$.
- Compte tenu de ces éléments, une atténuation importante du fardeau économique doit être envisagée.

# Motifs de la position minoritaire

- Comparativement aux traitements usuels seuls, le rapport entre les coûts incrémentaux et les bénéfices de santé additionnels apportés par la prise de ELX/TEZ/IVA est jugé comme étant trop élevé. Il est peu probable que le coût de l'association ELX/TEZ/IVA puisse être suffisamment réduit pour que celle-ci devienne une option efficiente.
- L'estimation du ratio coût-utilité incrémental peut seulement être établi pour les patients présentant une forme classique de la maladie et dont le VEMS de départ est d'au moins 40 %, dans la population pour laquelle la valeur thérapeutique a été reconnue.
- L'incidence budgétaire sur trois ans avoisine 200 M\$, ce qui est jugé très élevé. Puisque le traitement doit être administré de façon chronique tout au long de la vie d'un patient, son coût récurrent représente un coût d'opportunité trop important pour le système de santé québécois.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement de ELX/TEZ/IVA pour le traitement de la fibrose kystique constituerait une décision responsable, juste et équitable si son utilisation était encadrée par une indication de paiement et si le fabricant participait à l'atténuation substantielle du fardeau économique.

# INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

À partir du scénario de base déterministe de l'analyse pharmacoéconomique, portant sur les mutations associées à une forme classique de la maladie, chaque réduction de 1% du prix de l'association ELX/TEZ/IVA diminue le RCUI de 7 874 \$/QALY gagné. L'impact budgétaire net sur trois ans, tenant compte de tous les patients jugés admissibles au traitement, diminue quant à lui de 1 986 446 \$.

# PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Burgel PR, Durieu I, Chiron R, et coll**. Rapid improvement after starting elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis and advanced pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2021;18:18.
- **Edmondson C, Course CW, Doull I.** Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators for cystic fibrosis: a new dawn? Arch Dis Child 2021 [Epub ahead of print]

- Fibrose kystique Canada. Rapport de données annuel du Registre Canadien sur la Fibrose Kystique. 2019. [En ligne. Page consultée le 25mai 2021]:
   https://www.cysticfibrosis.ca/registry/RapportsDeDonneesAnnuel2019.pdf.
- Flume PA, Biner RF, Downey DG, et coll. Long-term safety and efficacy of tezacaftor—ivacaftor in individuals with cystic fibrosis aged 12 years or older who are homozygous or heterozygous for Phe508del *CFTR* (EXTEND): an open-label extension study. Lancet Respir Med 2021 [Epub Ahead of Print].
- **Gouvernement du Québec.** Santé; Fibrose kystique. [En ligne. Page consultée le 25mai 2021] : https://www.quebec.ca/sante/problemes-de-sante/a-z/fibrose-kystique
- **Goss CH et Burns JL.** Exacerbations in cystic fibrosis. 1: Epidemiology and pathogenesis. Thorax 2007;62(4):360-67.
- **Griese M, Costa S, Linnemann RW, et coll.** Safety and efficacy of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor for 24 weeks or longer in people with cystic fibrosis and one or more *F508del* Alleles: Interim results of an open-label phase 3 clinical trial. Am J Respir Crit Care Med 2021;203(3):381-5.
- **Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, et coll.** Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet 2019;394(10212):1940-8.
- Institute for Clinical Research and Health Policy Studies. The cost-effectiveness analysis registry. Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. (Boston), Institute for Clinical Research and Health Policy Studies, Tufts Medical Center. [site Web] Accessible en ligne à l'adresse suivante : www.cearegistry.org (consultée le 18 mai 2021)
- Liou TG, Adler FR, Fitzsimmons SC, et coll. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. Am J Epidemiol 2001;153(4):345-52.
- **Liou TG, Elkin EP, Pasta DJ, et coll.** Year-to-year changes in lung function in individuals with cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2010;9(4):250-6.
- **Liou TG, Kartsonaki C, Keogh RH, et coll.** Evaluation of a five-year predicted survival model for cystic fibrosis in later time periods. Scientific reports 2020;10(1):1-11.
- McGarry L, Lopez A, Chandler C, et coll. Validation of modeled 5-year survival outcomes among patients with cystic fibrosis treated with the CF transmembrane conductance regulator modulator ivacaftor using US CF Foundation Patient Registry data. Value in Health 2020; Vol 23 (Suppl 8).
- Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, et coll. Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor for cystic fibrosis with a single Phe508del allele. N Engl J Med 2019;381(19):1809-19.
- **O'Shea KM, O'Carroll OM, Carroll C, et coll.** The efficacy of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis and advanced lung disease. Eur Respir J 2021;57(2):2003079.
- Panguluri S, Gunda P, Debonnett L, et coll. Economic evaluation of tobramycin inhalation powder for the treatment of chronic pulmonary pseudomonas aeruginosa infection in patients with cystic fibrosis. Clin Drug Investig 2017;37:795-805.
- **Poder TG, Carrier N, Kouakou CRC**. Quebec Health-Related Quality-of-Life Population Norms Using the EQ-5D-5L: Decomposition by Sociodemographic Data and Health Problems. Value Health. 2020;23(2):251-9.
- Quittner AL, Modi AC, Wainwright C, et coll. Determination of the minimal clinically important difference scores for the Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised respirator y symptom scale in two populations of patients with cystic fibrosis and chronic Pseudomonas aeruginosa airway infection. Chest 2009;135(6):1610-8.
- Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, et coll. A CFTR Potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. N Engl J Med 2011;365:3663-72.
- Rowe SM, Daines C, Ringshausen FC, et coll. Tezacaftor-ivacaftor in residual-function heterozygotes with cystic fibrosis. N Engl J Med 2017;377(21):2024-35.
- **Sharma D, Xing S, Hung YT, et coll.** Cost-effectiveness analysis of lumacaftor and ivacaftor combination for the treatment of patients with cystic fibrosis in the United States. Orphanet. J. Rare Dis 2018;13 (1), 172.
- Shteinberg M, Haq IJ, Polineni D, et coll. Cystic fibrosis. Lancet 2021;397(10290):2195-211.
- **Solem C, Vera-LLonch M, Tai M, et coll.** Pulmonary exacerbations, lung dysfunction, and EQ-5D measures in adolescents and adults with cystic fibrosis homozygous for the F508del-*CFTR* mutation. ISPOR 21<sup>st</sup> International

- Meeting, Washington, DC, 2016. Poster PRS40. [En ligne. Page consultée le 6 juin 2021]: https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/presentation/ispor-21st-annual-international-meeting/pulmonary-exacerbations-lung-dysfunction-and-eq-5d-measures-in-adolescents-and-adults-with-cystic-fibrosis-and-homozygous-for-the-f508del-CFTR-mutation.
- **Solem CT, Vera-Llonch M, Liu S, et coll.** Impact of pulmonary exacerbations and lung function on generic health-related quality of life in patients with cystic fibrosis. Health Qual Life Outcomes. 2016 Apr 21;14:63.
- **Suthoff ED, Bonafede M, Limone B, et coll.** Healthcare resource utilization associated with ivacaftor use in patients with cystic fibrosis. J Med Econ 2016;19(9):845-51.
- **Tappenden P, Harnan S, Uttley L, et coll.** The cost effectiveness of dry powder antibiotics for treatment of Pseudomonas aeruginosa in patients with cystic fibrosis. Pharmacoeconomics 2014;32:159-72.
- **Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF, et coll.** Tezacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del. N Engl J Med 2017;377(21):2013-23.
- **Trimble AT, Donaldson SH.** Ivacaftor withdrawal syndrome in cystic fibrosis patients with the G551D mutation. J Cyst Fibros 2018;17(2):e13-16.
- Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, et coll.; TRAFFIC Study Group; TRANSPORT Study Group. Lumacaftor-lvacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. N Engl J Med. 2015 Jul 16;373(3):220-31.

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

# **V**ENCLEXTA<sup>MC</sup> ET AZACITIDINE

# Leucémie myéloïde aigüe

# Avis transmis au ministre en août 2021

Marque de commerce : Venclexta Dénomination commune : Vénétoclax

**Fabricant**: AbbVie **Forme**: Comprimé

Teneurs: 10 mg, 50 mg et 100 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 Venclexta<sup>MC</sup> sur la *Liste des médicaments – Établissements*, en association avec l'azacitidine, pour le traitement de la leucémie myéloïde aigüe (LMA) chez les patients nouvellement diagnostiqués qui sont inadmissibles à une chimiothérapie (CT) d'induction intensive, si les conditions suivantes sont respectées.

#### **Conditions**

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

# Indication reconnue

• en association avec l'azacitidine, pour le traitement de première intention de la leucémie myéloïde aigüe, chez les personnes qui ne sont pas candidates à une chimiothérapie d'induction intensive en raison d'un âge avancé ou de comorbidités et dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 3.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie.

Il est à noter que le vénétoclax, en association avec l'azacitidine, n'est pas autorisé si le patient a déjà été exposé à un agent hypométhylant pour le traitement d'un syndrome myélodysplasique.

# Évaluation

L'INESSS appuie ses recommandations sur les propositions du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI). Ce comité est formé principalement de médecins, de

pharmaciens experts en pharmacologie et en économie de la santé, d'éthiciens et de citoyens. Il a pour mandat d'évaluer chaque médicament suivant les aspects prévus par la Loi sur l'INESSS. Ces aspects sont la valeur thérapeutique, la justesse du prix, le rapport entre le coût et l'efficacité du médicament et les conséquences de l'inscription du médicament sur la liste sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé. Pour les médicaments oncologiques, le Comité de l'évolution de la pratique en oncologie (CEPO) participe à l'évaluation et à la délibération concernant la valeur thérapeutique. Ce comité est composé d'hématologues et d'oncologues médicaux, de chirurgiens, de radio-oncologues et de pharmaciens spécialisés en oncologie. L'appréciation de la valeur globale tient compte des résultats obtenus grâce à diverses approches scientifiques et méthodologiques telles que la documentation scientifique, l'expérience et l'expertise des professionnels de la santé et autres experts, ainsi que l'expérience vécue des patients ou de leurs proches aidants.

#### **DESCRIPTION DU MÉDICAMENT**

Le vénétoclax est un inhibiteur sélectif de la protéine B-cell lymphoma-2 (BCL-2), médiateur clé de l'apoptose de diverses lignées cellulaires de lymphomes et de leucémie. La protéine BCL-2 est surexprimée dans les cellules leucémiques. Cette surexpression contribue à la survie des cellules tumorales et a été associée à une résistance à la CT. Le vénétoclax, en se liant directement à la protéine BCL-2, contribue à rétablir le processus d'apoptose. Il s'administre par voie orale en continu.

L'azacitidine est un agent hypométhylant. C'est un analogue nucléosidique de la pyrimidine qui peut s'incorporer à l'ARN et à l'ADN. Il exerce ses effets antinéoplasiques par des mécanismes multiples, notamment par une cytotoxicité directe sur les cellules hématopoïétiques anormales de la moelle. L'azacitidine s'administre par voie sous-cutanée ou intraveineuse.

Le vénétoclax est indiqué en association avec l'azacitidine « pour le traitement des adultes atteints de leucémie myéloïde aiguë (LMA) nouvellement diagnostiquée qui sont âgés de 75 ans ou plus ou qui présentent des comorbidités qui excluent le recours à une chimiothérapie d'induction intensive ».

#### CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la première évaluation de Venclexta<sup>MC</sup> par l'INESSS en association avec l'azacitidine pour la LMA. Bien que l'évaluation ait commencé après l'octroi de l'avis de conformité de Santé Canada, elle a été réalisée dans le cadre d'un processus d'évaluation aligné avec Santé Canada et l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé.

Une autre demande d'évaluation a été soumise simultanément à l'INESSS par le fabricant. Elle fait l'objet d'une recommandation séparée. Il s'agit de l'association de vénétoclax et de cytarabine à faible dose pour la même indication, soit le traitement de la LMA chez les patients inadmissibles à une CT d'induction intensive.

# **V**ALEUR THÉRAPEUTIQUE

#### Contexte de la maladie

La Société canadienne du cancer estime que 1 540 nouveaux cas de leucémie seront diagnostiqués au Québec en 2020 (6 900 au Canada) et que 810 décès seront enregistrés (3 000 au Canada) (Brenner 2020). Selon les données de Statistique Canada de 2013 à 2017, la LMA a représenté le quart des nouveaux cas de leucémie diagnostiqués chez les Canadiens âgés de 15 ans ou plus, ce qui en fait le deuxième type de

leucémie le plus fréquent chez l'adulte (Statistique Canada 2020). Dans les pays industrialisés, l'âge médian au moment du diagnostic varie de 65 à 71 ans (Shysh 2017). Au Canada dans la période de 2012 à 2014, la survie nette des patients atteints de LMA âgés de 15 ans ou plus a été de 42 % à 1 an, de 21 % à 5 ans et de 18 % à 10 ans (Société canadienne du cancer 2019).

La LMA est une hémopathie maligne génétiquement hétérogène caractérisée par la transformation et la prolifération de cellules souches ou cellules progénitrices hématopoïétiques dans la moelle osseuse. On note une expansion clonale de cellules myéloïdes immatures dans la moelle osseuse pouvant circuler dans le sang périphérique et rarement atteindre d'autres organes. Un diagnostic de LMA est établi lorsque le taux de cellules myéloblastiques est supérieur ou égal à 20 % dans la moelle osseuse ou dans le sang, à l'exception des LMA avec certaines anomalies génétiques récurrentes telles que la translocation t(15;17), la translocation t(8;21), l'inversion du chromosome 16 ou la translocation t(16;16), où la seule présence de ces anomalies mène au diagnostic (De Kouchkovsky 2016). La LMA se développe habituellement de manière soudaine et évolue rapidement en quelques jours ou quelques semaines en l'absence de traitement. Les premiers symptômes et signes cliniques de la maladie sont variés, peu spécifiques et majoritairement liés au dysfonctionnement de la production de cellules sanguines matures. Ils se manifestent par de l'anémie, une neutropénie, une thrombocytopénie, de la fatigue, de la fièvre, des saignements abondants ainsi qu'une plus grande susceptibilité aux infections (Showel 2014). La classification de la LMA en différents sous-types, établie par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), est basée sur les caractéristiques des cellules leucémiques (morphologie cellulaire, anomalies génétiques et marqueurs immunologiques) (Arber 2016). Le pronostic de la maladie, le type de traitement à privilégier et la réponse au traitement sont grandement influencés par le sous-type de LMA. Des anomalies cytogénétiques et moléculaires sont aussi reconnues, maintenant, comme prédictives du pronostic clinique (De Kouchkovsky, Arber).

Une CT d'induction intensive, à visée curative, peut être offerte aux patients en considérant l'âge, le statut de performance et la présence de comorbidités. Elle est généralement composée de cytarabine à dose conventionnelle en combinaison avec une anthracycline, à laquelle on peut ajouter une thérapie ciblée dans certaines situations. L'âge avancé ou la présence de comorbidités font que plusieurs patients atteints de LMA ne sont pas admissibles à une CT d'induction intensive en raison des effets indésirables potentiels non négligeables. Au Québec, si cela est possible, les cliniciens peuvent proposer aux patients de participer à un protocole de recherche clinique. Sinon, l'azacitidine, agent hypométhylant de faible intensité, est généralement le traitement le plus utilisé chez ces personnes. La cytarabine à faible dose, autre traitement de faible intensité, constitue une alternative à l'azacitidine. Au Québec, la cytarabine est autorisée sans restriction, alors que l'azacitidine est autorisée, entre autres, pour le traitement d'une LMA avec changements apparentés à une myélodysplasie si le taux de blastes est inférieur ou égal à 30 % (INESSS 2010). Cependant, plusieurs cliniciens emploient l'azacitidine sans égard au pourcentage de blastes, par le biais de comité de convenance ou non, puisque depuis les dernières années, des données appuient une telle utilisation (Dombret 2015). Ces traitements de faible intensité ont montré un avantage sur la survie globale comparativement aux meilleurs soins de soutien et une survie globale non différente entre eux. Les taux de rémission complète après une CT d'induction de faible intensité sont d'environ 20 % et la survie médiane globale varie de 5 à 10 mois (Burnett 2007, Cortes 2019, Dombret). Les associations vénétoclax/azacitidine et vénétoclax/cytarabine à faible dose, traitements d'intensité modérée, sont parfois une option offerte à certains patients, après approbation de comités de convenance des centres

hospitaliers. Certains patients seront dirigés vers les meilleurs soins de soutien dès le diagnostic ou après l'échec d'un traitement de première intention.

#### Besoin de santé

La LMA affecte à bien des égards la qualité de vie et le bien-être des personnes qui en sont atteintes. Les traitements offerts varient en raison de la nature hétérogène de la maladie et du profil clinique des patients. Ainsi, en raison de leur âge avancé, d'un faible statut de performance ou de la présence de comorbidités, plusieurs sont dirigés vers des traitements d'intensité moindre. Peu d'options thérapeutiques s'offrent à eux et leur pronostic est généralement sombre. Selon les données recueillies entre 2011 et 2017 dans le cadre du programme américain *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER), le taux de survie relative à cinq ans est de 29,5 % pour l'ensemble de la population affectée et de 8,9 % pour les patients de 65 ans ou plus (NCI 2021).

Les traitements de faible intensité, comme l'azacitidine et la cytarabine à faible dose, sont à visée palliative. L'objectif de ceux-ci est de ralentir la progression de la maladie et d'en améliorer les symptômes, notamment en diminuant les besoins transfusionnels et la fréquence des infections. Néanmoins, ces traitements sont associés à une efficacité très limitée. Bien qu'ils soient généralement bien tolérés, certains patients ne pourront pas les recevoir ou jugeront que les inconvénients surpassent les bénéfices potentiels.

Ainsi, il existe actuellement un réel besoin de traitements novateurs chez les patients inadmissibles à une CT intensive. Ceux-ci devraient améliorer la survie, procurer un meilleur taux de réponse et une plus grande indépendance transfusionnelle, et être bien tolérés. Une amélioration de ces paramètres cliniques se traduirait notamment par des visites moins fréquentes en centre hospitalier pour traiter des complications de la maladie ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie et du bien-être.

# Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude VIALE-A (DiNardo 2020), complétée par des données de qualité de vie (Pratz 2020), est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

# Étude VIALE-A

Il s'agit d'un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'ajout du vénétoclax à l'azacitidine à celles de l'azacitidine seule. Cette étude a été réalisée sur 431 adultes atteints d'une LMA nouvellement diagnostiquée. Pour être admis, les patients devaient être inadmissibles à un traitement de type intensif selon certains critères bien définis et présenter un statut fonctionnel selon l'ECOG de 0 à 3. Parmi les critères d'exclusion, notons une LMA avec un risque cytogénétique favorable et une exposition antérieure à un agent hypométhylant pour le traitement d'un syndrome myélodysplasique. La répartition aléatoire (2:1) a été effectuée par stratification selon la région géographique, l'âge et le risque cytogénétique (intermédiaire/défavorable). Les patients ont été répartis en deux groupes pour recevoir l'azacitidine par voie sous-cutanée ou intraveineuse à 75 mg/m² une fois par jour pendant 7 jours par cycle de 28 jours, en association avec le vénétoclax à la dose de 400 mg quotidiennement par voie orale ou un placebo. Durant le premier cycle, en plus de l'administration d'une prophylaxie, une augmentation graduelle de la dose du vénétoclax ou du placebo était requise afin de réduire le risque de syndrome de lyse tumorale.

Le traitement était poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. En présence d'effets indésirables significatifs liés aux traitements, leur administration pouvait être interrompue ou la dose pouvait être réduite. Le *crossover* n'était pas permis durant la progression.

Les coparamètres d'évaluation principaux sont la survie globale (SG) et le taux de rémission composite qui inclut la rémission complète (RC) et la RC avec récupération hématologique incomplète (RCi) (RC+RCi), évaluées par les investigateurs selon les critères modifiés pour la LMA de l'*International Working Group* (IWG) (Cheson 2003). Afin de contrôler l'inflation du risque d'erreur de type 1 (alpha), les coparamètres principaux ainsi que les paramètres secondaires ont été testés selon une approche hiérarchisée, avec un seuil de signification de 0,05. Trois analyses étaient prévues au protocole, dont une première analyse intermédiaire environ 6 mois après la répartition aléatoire des 225 premiers sujets où l'erreur alpha était répartie entre les coparamètres principaux (valeurs p unilatérales de 0,005 pour la RC+RCi et de 0,0001 pour la SG). Pour la SG, une deuxième analyse intermédiaire et une analyse finale étaient planifiées lorsque respectivement 270 et 360 événements étaient observés. Les principaux résultats obtenus en intention de traiter lors de la deuxième analyse intermédiaire, soit après un suivi médian de 20,5 mois, sont présentés dans le tableau suivant.

# Principaux résultats d'efficacité de l'étude VIALE-A (DiNardo 2020)

Paramètre d'efficacité <sup>a</sup>	Vénétoclax/Azacitidine (n = 286)	Placebo/Azacitidine (n = 145)	RRI ou rapport de cotes (IC95 %), valeur p
Survie médiane globale	14,7 mois	9,6 mois	0,66 <sup>b</sup> (0,52 à 0,85) p < 0,001 <sup>c</sup>
RC+RCi <sup>d</sup>	66,4 %	28,3 %	p < 0,001 <sup>f</sup>
Durée médiane de RC+RCi <sup>g</sup>	17,5 mois	13,4 mois	nd <sup>h</sup>
Délai médian avant la réponse (RC+RCi) initiale <sup>g</sup>	1,3 mois	2,8 mois	nd <sup>h</sup>
Taux de rémission complète (RC) <sup>i</sup>	36,7 %	17,9 %	p < 0,001 <sup>j</sup>
Durée de la RC <sup>k</sup>	17,5 mois	13,3 mois	nd <sup>h</sup>
Indépendance aux transfusions de globules rouges <sup>l,m</sup>	59,8 %	35,2 %	p < 0,001 <sup>j</sup>
Indépendance aux transfusions de plaquettes <sup>l,m</sup>	68,5 %	49,7 %	p < 0,001 <sup>j</sup>
MRM négative <sup>n</sup>	23,4 %	7,6 %	p < 0,001°

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; MRM : Maladie résiduelle minimale; nd : non disponible; RC : Rémission complète; RCi : Rémission complète avec récupération hématologique incomplète; RRI : Rapport des risques instantanés.

- a Résultats selon les investigateurs après un suivi médian de 20,5 mois.
- b Rapport des risques instantanés.
- c Le résultat obtenu est statistiquement significatif, avec un seuil prédéfini de signification de 0,02.
- d Pourcentage de patients qui ont une RC ou une RCi selon les critères modifiés de l'International Working Group (IWG) (Cheson 2003).
- e Rapport de cotes.
- f Analyse non inférentielle et descriptive.
- g Évaluée sur 190 sujets (vénétoclax/azacitidine) et 41 sujets (placebo/azacitidine).
- h Absence d'analyse statistique, car exploratoire.
- i Pourcentage de patients qui ont une RC selon les critères modifiés de l'IWG (Cheson).
- j Le résultat obtenu est statistiquement significatif, avec un seuil prédéfini de signification de 0,047.
- k Évaluée sur 105 sujets (vénétoclax/azacitidine) et 26 sujets (placebo/azacitidine).
- I Définie par aucune transfusion sur une période minimale de 56 jours durant l'observation.
- m Ce résultat est exprimé en pourcentage de patients.
- n Le taux de négativité est défini par la présence de cellules leucémiques en quantité < 10<sup>-3</sup> dans la moelle osseuse. La MRM est évaluée chez 67 sujets (vénétoclax/azacitidine) et 11 sujets (placebo/azacitidine) ayant obtenu une RC+RCi.
- o Le résultat obtenu est statistiquement significatif, avec un seuil prédéfini de signification de 0,05.

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

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique.
- Les risques de biais de sélection, de performance, de détection et d'attrition sont considérés comme faibles.
- L'étude inclut un nombre suffisant de sujets selon le plan statistique préétabli, la répartition aléatoire a été réalisée adéquatement et une stratification a été effectuée selon des éléments jugés pertinents. Selon les experts consultés, l'âge et le risque cytogénétique sont des facteurs pronostiques très importants, même chez les sujets inadmissibles à un traitement intensif. Quelques déséquilibres ont été relevés entre les groupes, notamment quant à la cause de la LMA

- et à la présence de certaines mutations. Globalement, bien que ces différences soient plutôt en défaveur du traitement expérimental, elles sont peu susceptibles d'influencer les résultats.
- Les coparamètres d'évaluation principaux sont pertinents, car ils permettent de bien caractériser les bénéfices potentiels du nouveau traitement de première intention de la LMA. Cependant, la greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) et les traitements subséquents peuvent avoir un impact sur les résultats de SG. De façon générale, les thérapies ultérieures ressemblent à celles qui seraient administrées au Québec; cependant, une proportion plus importante de patients dans le groupe placebo/azacitidine en ont reçu. Ainsi, le gain observé serait plutôt conservateur. Peu de sujets ont été dirigés vers la GCSH à l'arrêt du traitement, soit deux patients du groupe vénétoclax/azacitidine et un patient du groupe placebo/azacitidine.
- Le plan statistique est bien détaillé et jugé adéquat pour apprécier tous les paramètres d'évaluation considérés comme cliniquement importants.

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

- L'azacitidine est considérée comme un bon comparateur, puisqu'il s'agit du traitement le plus fréquemment administré au Québec pour cette population.
- Les critères d'inclusion sont adéquats et les motifs d'inadmissibilité à un traitement intensif ont été jugés représentatifs de la pratique. La population de l'étude ressemble à la population à traiter au Québec, sauf en ce qui concerne l'exclusion des sujets déjà exposés à un agent hypométhylant et ceux dont la LMA est caractérisée par un risque cytogénétique favorable. Selon les experts, ils représentent une certaine proportion des patients qui seraient traités, environ 20 et 10 % respectivement. La validité externe de l'étude est donc légèrement compromise.
- Les caractéristiques initiales des patients sont suffisamment détaillées. L'âge médian est de 76 ans, 60 % sont des hommes et le statut fonctionnel selon l'ECOG est de 0 ou 1 pour un peu plus de la moitié (55 %). La plupart des sujets avaient une LMA de novo (75 %) et seulement 29 % des patients avaient un taux de blastes inférieur à 30 %. Plusieurs sujets avaient un risque cytogénétique intermédiaire (63 %) et une mutation NPM1 (18 %).

Les résultats obtenus lors de cette analyse intermédiaire démontrent que l'ajout du vénétoclax à l'azacitidine prolonge de 5,1 mois la SG des patients atteints d'une LMA et inadmissibles à un traitement de type intensif. Ce gain est jugé cliniquement important et a été globalement uniforme dans la majorité des sous-groupes prédéfinis. En ce qui a trait aux taux de RC, de RC+RCi, d'indépendance transfusionnelle et de maladie résiduelle minimale (MRM) négative, les résultats démontrent des bénéfices statistiquement et cliniquement significatifs pour l'association vénétoclax/azacitidine par rapport à l'azacitidine seule. Toutefois, actuellement, l'évaluation du taux de MRM négative en LMA n'est pas faite d'emblée au Québec, ce qui limite sa portée clinique. En effet, selon les experts, l'évaluation de la MRM par cytométrie de flux dans la LMA au Québec n'est actuellement effectuée que dans de grands centres de référence ou dans le contexte de la recherche. Finalement, l'intérêt de la combinaison vénétoclax/azacitidine réside aussi dans son début d'action plus rapide que celui observé avec l'azacitidine seule.

Quant à l'innocuité, tous les patients ont eu au moins un effet indésirable. Ceux ayant une plus grande incidence dans le groupe vénétoclax/azacitidine sont la thrombocytopénie (46 % contre 40 %), la neutropénie (42 % contre 29 %), la nausée (44 % contre 35 %), la neutropénie fébrile (42 % contre 19 %) et la diarrhée (41 % contre 33 %). La fréquence des effets indésirables de grade 3 ou plus est similaire

entre les deux groupes (98,6 % contre 96,5 %). Quant aux effets indésirables sérieux de grade 3 ou plus, ils sont survenus plus fréquemment chez les patients traités par l'association vénétoclax/azacitidine (82 % contre 71 %), particulièrement la neutropénie fébrile (30 % contre 10 %). Cependant, la pneumonie (16 % contre 22 %) et le sepsis (6 % contre 8 %) se sont avérés plus nombreux dans le groupe placebo/azacitidine. Il est à noter qu'un syndrome de lyse tumorale peut survenir à l'instauration du vénétoclax. Cette complication est rare, mais potentiellement grave. Dans l'étude VIALE-A, le syndrome de lyse tumorale a été peu rapporté; il a été signalé pour trois sujets dans le groupe vénétoclax/azacitidine, sous forme de changements biochimiques transitoires, et pour aucun sujet du groupe placebo/azacitidine. Le pourcentage de sujets ayant cessé le traitement en raison d'effets indésirables de tous grades est similaire entre les deux groupes (24 % contre 20 %), ce qui signifie qu'il est possible de bien gérer les toxicités par des modifications de dose ou une interruption temporaire du traitement. Finalement, la mortalité à 30 jours est faible pour la population à l'étude et similaire entre les deux groupes (7 % contre 6 %), ce qui est rassurant. Globalement, le profil d'innocuité du vénétoclax en association avec l'azacitidine est défavorable comparativement à celui de l'azacitidine seule. Cependant, la prise en charge rapide des effets indésirables permet d'en réduire la gravité et la fréquence. L'INESSS considère que la combinaison vénétoclax/azacitidine, traitement d'intensité modérée, possède un profil d'innocuité acceptable et non préoccupant, car la toxicité additive du vénétoclax est raisonnable compte tenu des bénéfices additionnels démontrés.

Une analyse de la qualité de vie, publiée sous forme d'une présentation orale (Pratz), a été effectuée dans le cadre de l'étude VIALE-A. Celle-ci a été évaluée à l'aide de trois questionnaires validés, soit l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 items (EORTC QLQ-C30), l'échelle visuelle analogue du EuroQoL Group 5-Dimension 5-Level Examination (EQ-5D-5L VAS) et le Patient Reported Outcome Measurement Information System Fatigue-Short Form v1.0 –Fatigue 7a (PROMIS Fatigue SF7a). Leur analyse est descriptive en raison de la séquence hiérarchisée définie au plan statistique. La taille de l'échantillon est petite et le nombre de sujets disponibles pour l'analyse diminue rapidement. À la répartition aléatoire, les sujets possédaient un niveau de qualité de vie comparable pour toutes les échelles examinées. De façon générale, l'ajout du vénétoclax à l'azacitidine semble prolonger davantage le délai de détérioration définitive des symptômes. Cependant, aucune différence cliniquement significative n'a été observée dans la variation des symptômes entre les groupes. L'INESSS est d'avis que cette nouvelle combinaison ne semble pas avoir d'effet préjudiciable sur la qualité de vie des patients comparativement à l'azacitidine seule.

# Perspective du patient

L'INESSS a reçu un sondage distribué en ligne par la Société de leucémie et lymphome du Canada, et mené auprès d'adultes atteints de LMA et de membres de leur famille. Au total, 29 personnes y ont participé. Tous vivaient au Canada, dont six au Québec. Plusieurs semblent avoir reçu une CT d'induction/consolidation dite intensive, plus de la moitié des sujets ont eu une GCSH et cinq répondants ont reçu l'association vénétoclax/azacitidine à la suite d'autres traitements.

Tous les patients ont indiqué que leur diagnostic avait entraîné de nombreuses perturbations dans leur vie personnelle et professionnelle, notamment en raison des différentes manifestations de la maladie comme la fatigue, la perte d'appétit et de poids, la fièvre et les sueurs nocturnes. Pendant les traitements, ils ont noté également des impacts importants dans de nombreuses sphères de leur vie, tant sur le plan physique que psychologique. Leur entourage a également été affecté par cette situation.

Parmi les patients qui ont reçu l'association vénétoclax/azacitidine, certains mentionnent la difficulté d'avoir accès au médicament. Ils ont opté pour ce traitement, sur la recommandation de leur médecin et parfois en l'absence d'autres options, afin d'améliorer leur chance de survie et de bénéficier d'un traitement ayant un profil d'innocuité tolérable. La fatigue, la perte d'appétit, « le faible taux de plaquettes » et l'anémie sont des effets indésirables rapportés par les répondants. Sur les cinq patients ayant reçu cette association, quatre se sont dit d'accord avec le fait que le traitement leur avait procuré une amélioration de la qualité de vie et un répondant était en désaccord. Deux patients ont dit que le traitement avait abouti à une rémission ou à la disparition des cellules leucémiques. Un patient rapporte avoir pu recevoir une GCSH après le traitement par la combinaison vénétoclax/azacitidine.

Les patients concluent à la nécessité de rendre disponible des options de traitements supplémentaires qui amélioreraient la qualité de vie, notamment la fatigue.

# Perspective du clinicien

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

# Place de la thérapie

Les cliniciens consultés considèrent que les bénéfices démontrés par l'ajout du vénétoclax à l'azacitidine sont très intéressants, et ce, malgré la toxicité additionnelle et les suivis supplémentaires requis. Toutefois, deux populations spécifiques, exclues de l'étude VIALE-A, ont soulevé un questionnement lors l'évaluation du dossier quant à la possibilité d'extrapoler ou non les résultats pour celles-ci. Comme mentionné précédemment, les patients ayant une LMA caractérisée par un risque cytogénétique favorable ont été exclus de l'étude VIALE-A. Selon les experts, dans la population ciblée plus âgée, la proportion de patients avec un tel risque cytogénétique est plutôt faible (10 %). Les investigateurs ont choisi de les exclure dans un souci de concordance avec les études historiques portant sur l'azacitidine (Dombret). Lorsque possible, ces patients sont traités par une CT d'induction intensive et ils obtiennent habituellement de meilleurs taux de rémission que les patients ayant une LMA de risque cytogénétique intermédiaire ou défavorable. Il est donc raisonnable d'extrapoler ce constat à l'association vénétoclax/azacitidine. Une étude prospective non comparative a été appréciée, puisqu'elle regroupait uniquement des patients atteints d'une LMA avec risques génétique et cytogénétique favorables. Cependant, des patients ayant une LMA réfractaire ou récidivante ont aussi été inclus et 77 % d'entre eux ont été traités par l'association vénétoclax/décitabine (Arslan 2021). Les résultats montrent des taux intéressants de RC+RCi (88 %) chez les patients nouvellement diagnostiqués. En outre, des données publiées provenant de contexte de vie réelle ont été considérées par les cliniciens (Donnellan 2020, Jeng 2020, Pollyea 2020). Puisqu'une plausibilité biologique et des données d'efficacité publiées suggèrent une efficacité de l'association vénétoclax/azacitidine chez ces patients, les cliniciens sont d'avis que les bienfaits observés dans l'étude VIALE-A peuvent leur être extrapolés. Quant aux plus récentes lignes directrices, elles n'émettent pas de recommandations franches pour le traitement des patients inadmissibles à un traitement de type intensif et dont le risque cytogénétique est favorable (Heuser 2020, NCCN 2021, Sekeres 2020). Bien que l'obtention de réels bénéfices soit plausible, une incertitude persiste concernant l'ampleur de l'effet différentiel sur les paramètres cliniques pertinents pour cette population.

Les sujets avant été exposés antérieurement aux agents hypométhylants pour le traitement d'un syndrome myélodysplasique étaient également exclus de l'étude VIALE-A. Les avis des experts sont partagés quant à l'utilisation de l'association vénétoclax/azacitidine chez cette population. L'exposition antérieure aux agents hypométhylants a prédit par le passé un taux de réponse plus faible à divers régimes d'induction dans la LMA (Ball 2018, Lancet 2018), y compris l'association vénétoclax/cytarabine à faible dose (Wei 2020). La compréhension des mécanismes de résistance aux agents hypométhylants et aux associations de vénétoclax est incomplète (Saliba 2021). Bien que différentes études rétrospectives aient évalué l'efficacité de la combinaison vénétoclax/azacitidine chez cette population (Apel 2021, Arslan, Feld 2021, Jeng, Morsia 2020, Winters 2019), plusieurs cliniciens jugent que les données présentées sont insuffisantes et empreintes d'une très grande incertitude, car elles ne portent que sur un très petit nombre de sujets et sont non comparatives. D'autres sont plutôt d'avis que même si les résultats sont plutôt modestes et proviennent d'études qui comportent de nombreuses limites, ils sont très intéressants pour des patients qui ont peu d'alternatives de traitement. Selon les lignes directrices de l'European Society for Medical Oncology, les associations avec le vénétoclax peuvent être utilisées chez les patients traités antérieurement par un agent hypométhylant pour un syndrome myélodysplasique, puisque les preuves actuelles montrent une certaine réponse (Heuser). Cependant, les résultats des études VIALE-A et VIALE-C n'étaient pas publiés dans une revue révisée par les pairs au moment de la publication de leurs recommandations. L'étude VIALE-C est un essai de phase III, multicentrique, qui comparait l'efficacité et l'innocuité de l'association vénétoclax/cytarabine à faible dose à celles de l'association placebo/cytarabine à faible dose, chez les personnes atteintes de LMA et n'ayant jamais été traitées (Wei). Une étude de phase II est en cours et pourra apporter de plus amples informations sur l'efficacité et l'innocuité du vénétoclax en association avec l'azacitidine ou la décitabine chez les patients atteints d'une LMA, inadmissibles à un traitement intensif et présentant un échec antérieur de ces agents hypométhylants (NCT04905810).

Tous ces éléments font que l'association vénétoclax/azacitidine deviendra, selon eux, le nouveau standard de traitement pour les patients inadmissibles à une CT d'induction intensive sans égard au risque cytogénétique. Elle comblera un besoin de santé jugé important. Cependant, les cliniciens jugent qu'il est prématuré actuellement d'envisager cette combinaison pour les patients ayant déjà été exposés à un agent hypométhylant.

# Particularité d'administration

Selon l'expérience acquise par les experts, même si les sujets de l'étude VIALE-A étaient hospitalisés durant le premier cycle de traitement, il est possible, dans certains cas, de traiter les patients de manière ambulatoire à l'instauration de la thérapie. Finalement, ils soulignent qu'en plus des cytopénies et des effets gastro-intestinaux, les réactions locales liées à l'administration sous-cutanée de l'azacitidine sont observées assez fréquemment en pratique.

# Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO pouvant exercer leur droit de vote sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique du vénétoclax est démontrée pour le traitement de la leucémie myéloïde aigüe (LMA), en association avec l'azacitidine, chez les patients n'ayant jamais reçu de traitement auparavant et qui sont inadmissibles à recevoir une chimiothérapie d'induction intensive.

# Motifs de la position unanime

- Les résultats de l'étude VIALE-A, jugée de bonne qualité méthodologique, permettent de reconnaître des bénéfices cliniques de l'ajout du vénétoclax à l'azacitidine.
- L'association vénétoclax/azacitidine améliore de façon statistiquement et cliniquement significative la survie globale des patients par rapport à l'azacitidine seule.
- Cette association procure également des bénéfices statistiquement et cliniquement significatifs sur d'autres paramètres importants en LMA comme les taux de rémission, d'indépendance transfusionnelle et de maladie résiduelle minimale négative.
- Les patients avec un risque cytogénétique favorable ont été exclus de l'étude VIALE-A. Puisqu'une plausibilité biologique et des données d'efficacité en contexte de vie réelle suggèrent une efficacité de l'association vénétoclax/azacitidine chez ces patients, les membres sont majoritairement d'avis que les bienfaits observés dans l'étude peuvent leur être extrapolés.
- Les patients exposés préalablement à un agent hypométhylant pour le traitement d'un syndrome myélodysplasique ont également été exclus de l'étude VIALE-A. Puisque les mécanismes de résistance à ces agents ne sont pas bien définis et que les données d'efficacité en contexte de vie réelle sont plutôt incertaines, les membres sont majoritairement d'avis de ne pas extrapoler les bénéfices observés à cette population de patients, malgré la présence d'un grand besoin de santé.
- L'association vénétoclax/azacitidine est associée à une toxicité plus importante que celle de l'azacitidine seule, notamment en ce qui concerne les cytopénies et la neutropénie fébrile. Cependant, celles-ci sont bien connues des cliniciens et peuvent être prises en charge rapidement afin d'en diminuer la fréquence et l'intensité.
- Cette combinaison ne semble pas être délétère sur la qualité de vie en comparaison de l'azacitidine seule.
- Le vénétoclax constitue une option thérapeutique supplémentaire pour le traitement de la LMA, en association avec l'azacitidine, chez les patients n'ayant jamais reçu de traitement auparavant et qui ne sont pas de bons candidats à une chimiothérapie d'induction intensive.

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

Le prix de vente garanti d'un comprimé de 10, 50 et 100 mg de vénétoclax est de 6,80, 33,99 et 67,99 \$, respectivement. Le coût d'acquisition, à raison d'une dose quotidienne de 100 mg au jour 1, de 200 mg au jour 2 et de 400 mg par la suite, est de 7 274 \$ pour le premier cycle de 28 jours et de 7 614 \$ pour les cycles subséquents. À celui-ci s'ajoute celui de l'azacitidine ( \$), administrée à raison de 75 mg/m² une fois par jour, aux jours 1 à 7. Ces coûts ( \$ et \$) sont supérieurs à ceux des CT de faible intensité, soit l'azacitidine ( \$ ) et la cytarabine à faible dose ( \$ ). Les coûts sont calculés pour un patient d'une surface corporelle moyenne de 1,85 m² et les pertes en médicament sont considérées.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse coût-utilité non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a, entre autres, pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) de l'association vénétoclax/azacitidine comparativement à l'azacitidine seule, à la cytarabine à faible dose et aux meilleurs soins de soutien, pour le traitement de première intention de la LMA chez les patients âgés de 75 ans ou plus ou qui ne sont pas de bons candidats à une CT d'induction intensive. Cette analyse :

se base sur un modèle de survie cloisonnée en trois états de santé, soit la survie sans progression de la maladie, la survie après la progression de la maladie et le décès. Chez les patients dont la

maladie n'aura pas progressé au terme des cinq premières années de traitement, et qui présentent une RC ou une RCi, la guérison est supposée;

- porte sur un horizon temporel à vie (25 ans);
- s'appuie principalement sur les données d'efficacité et d'innocuité de l'étude VIALE-A pour la comparaison avec l'azacitidine. Pour celle avec la cytarabine à faible dose et les meilleurs soins de soutien, les données proviennent de comparaisons indirectes, lesquelles se basent principalement sur VIALE-C ainsi que sur la publication de Dombret. Les données de SG et de survie sans progression (SSP) sont extrapolées sur l'horizon temporel au moyen de distributions paramétriques;
- retient des valeurs d'utilité liées aux états de santé, estimées à partir des données collectées au moyen du questionnaire EQ-5D à 5 niveaux administré aux patients des études VIALE-A et VIALE-C. Ces valeurs ont été ajustées selon les préférences canadiennes et, afin de tenir compte de la corrélation entre les mesures répétées des patients, pour certains effets indésirables. De plus, des décréments d'utilité en lien avec la GCSH et la survenue des effets indésirables ont été appliqués, décréments provenant de la documentation scientifique;
- est réalisée selon la perspective sociétale, dans laquelle sont inclus les coûts d'acquisition des médicaments et de leur administration, du suivi médical, des hospitalisations, des transfusions sanguines, de la prise en charge des effets indésirables, de la GCSH, des traitements subséquents, des soins de fin de vie ainsi que ceux en lien avec les pertes de productivité des patients.

Selon le fabricant, le RCUI de l'association vénétoclax/azacitidine comparativement à l'azacitidine est estimé à \$\infty\$ \$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné). Selon les analyses de sensibilité déterministes univariées effectuées, celui-ci pourrait varier de \$\infty\$ à \$\infty\$ \$\infty\$ \$\infty\$ \$\infty\$ QALY gagné. Selon une approche probabiliste, son RCUI est estimé en moyenne à \$\infty\$ \$\infty\$ QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 50 000 et 100 000 \$\infty\$ QALY gagné est respectivement de \$\infty\$ et \$\infty\$ %. Puisque l'azacitidine est le traitement le plus fréquemment administré au Québec pour cette population, cette comparaison est jugée par l'INESSS comme étant celle ayant le plus d'intérêt; c'est pourquoi seuls ces résultats sont présentés.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Il a toutefois relevé des éléments susceptibles d'affecter l'estimation du RCUI et il a apporté quelques modifications. Les suivantes ont celles qui ont le plus d'effet :

- Extrapolation des données: Le fabricant estime que les distributions paramétriques log-normale et Gompertz constituent respectivement les meilleures extrapolations des données de SG et de SSP de l'association vénétoclax/azacitidine. Selon les experts consultés par l'INESSS, bien que ces distributions reproduisent bien les données à court terme observées dans l'étude VIALE-A, elles génèrent des résultats trop optimistes à long terme. De fait, elles suggèrent que la maladie n'aurait pas progressé chez % des patients après 10 ans et que % des patients seraient encore en vie. Ainsi, la distribution Weibull a plutôt été retenue, laquelle assure une bonne correspondance et une meilleure plausibilité clinique à long terme pour l'association, qui se caractérise par des valeurs environnant 5 % à 10 ans.
- Horizon temporel: Celui à vie, retenu par le fabricant, est jugé trop long au regard du pronostic de la maladie et de la durée du suivi médian de VIALE-A. Un horizon de cinq ans serait plus adéquat, d'autant plus que la majorité des événements cliniques modélisés ont lieu au cours de cette période. Toutefois, la prise en compte des patients moins âgés, mais avec des comorbidités, admissibles au traitement par l'association vénétoclax/azacitidine et dont la survie serait plus

longue amènerait à examiner un horizon temporel plus long. Considérant l'avantage de l'association vénétoclax/azacitidine en termes d'efficacité, un horizon de 10 ans pourrait être préférable. Cette durée a par ailleurs été considérée par le *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE 2016) dans l'évaluation de l'azacitidine pour le traitement de la LMA chez les patients au taux de blastes supérieur à 30 %. Ainsi, l'INESSS retient un horizon de 10 ans dans son scénario de base.

- Coûts en ressources: Pour estimer les coûts en médicament, le fabricant a considéré dans ses analyses les durées médianes de traitement. En supposant une guérison des patients après cinq ans sans progression de la maladie, ces durées ont été extrapolées sur toute la durée du modèle. L'INESSS retient plutôt les valeurs moyennes des durées observées dans l'étude VIALE-A. Par ailleurs, d'autres ajustements concernant les coûts ont été faits, entre autres, relativement aux hospitalisations, aux traitements subséquents (avec l'ajout du giltéritinib) et aux coûts des culots sanguins. Les coûts du fabricant proviennent de l'Institut canadien d'information sur la santé (ICIS), des bases de données ontariennes et de l'étude de Lagerquist (2017). L'INESSS a revu ces coûts en se basant plutôt sur les données d'Héma-Québec et des données de ses évaluations antérieures, lesquelles sont toujours jugées adéquates.
- Fréquence des transfusions: Le fabricant, en s'appuyant sur l'avis d'experts, estime un nombre moyen par cycle de transfusions de globules rouges et de plaquettes. Il s'établit à 0,75 et 2,3 transfusions, pour les patients ne présentant pas de RC ou de RCi et pour ceux en progression de la maladie, respectivement; ceux présentant une RC ou une RCi n'auraient pas recours aux transfusions. Selon les experts consultés par l'INESSS, ces valeurs seraient sous-estimées, aussi bien pour les patients sans RC ou RCi, en progression de la maladie, que pour ceux présentant une RC ou RCi. En effet, les traitements étant hautement cytopéniants, les patients avec RCi peuvent aussi avoir recours aux transfusions. Toutefois, les fréquences varient selon le degré de cytopénies liées à la LMA et à la thérapie. En l'absence de meilleures données, l'INESSS retient dans son scénario de base la fréquence des transfusions retenue par le NICE pour les patients recevant l'azacitidine lors de l'évaluation de cette dernière pour la LMA (NICE 2016). Ces données sont en concordance avec l'avis d'experts consultés.
- Rémission à long terme : Dans son scénario de base, le fabricant assume que les patients présentant une RC ou une RCi n'ayant pas progressé après cinq ans sont présumés guéris et ont un risque de décès de toute cause similaire à celui de la population générale canadienne. Cependant, les études de Tallman (2005), Yanada (2007) et Gardin (2013) relèvent le fait que cette hypothèse serait incertaine chez les patients âgés d'au moins 50 ans, la guérison étant plutôt associée à la GCSH. Les experts consultés abondent également dans ce sens en soulignant que cela est possible chez les patients traités par la CT d'induction intensive suivie de la consolidation. Mais ce contexte-ci étant différent, il serait prématuré de retenir cette considération, en l'absence de données à long terme l'appuyant.
- Valeurs d'utilité: Celles considérées par le fabricant ont été jugées élevées par l'INESSS. En effet, bien qu'elles proviennent des études cliniques VIALE-A et VIALE-C conduites sur des patients aux prises avec une LMA stable, elles sont supérieures à celles de la population générale canadienne du même âge. Aussi la méthodologie du fabricant par rapport à l'ajustement pour certains effets indésirables ne peut-elle être validée. Par conséquent, l'INESSS retient pour son scénario de base les valeurs d'utilité non ajustées provenant de ces études cliniques. En analyses de sensibilité, il utilise d'une part, les valeurs de Proskovsky (2014), qui ont été également retenues par NICE dans l'évaluation de l'azacitidine et, d'autre part, celles ajustées du fabricant (6b).

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant le vénétoclax en association avec l'azacitidine à l'azacitidine seule pour le traitement de première intention de la leucémie myéloïde aigüe chez les patients âgés de 75 ans ou plus ou qui ne sont pas de bons candidats à une chimiothérapie d'induction intensive

Perspective sociétale	ΔAVG	ΔQALY	<b>ΔCoût</b> (\$)	RCUI (\$/QALY gagné)
FABRICANT	1	Ш	•	•
SCÉNARIO DU FABRICANT				
INESSS				
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES <sup>a</sup>				
1. Extrapolation des données	1,08	0,85	92 792	108 771
2. Horizon temporel				
a. 10 ans	1,53	1,20	98 495	82 186
b. 5 ans	0,85	0,68	89 973	133 017
3. Coûts en ressources	2,11	1,65	118 051	71 465
4. Fréquence des transfusions	2,11	1,65	131 245	79 454
5. Rémission à long terme	2,12	1,66	106 640	64 433
6. Valeurs d'utilité				
a. Valeurs non ajustées (VIALE-A et VIALE-C)	2,11	1,56	103 706	66 357
b. Valeurs de Proskovsky (2014)	2,11	1,51	103 706	68 861
SCÉNARIO DE BASE				
1+2a+3+4+5+6a	0,96	0,71	113 258	160 159 <sup>b</sup>
BORNE INFÉRIEURE				
1+2a+3+4	0,96	0,75	101 206	134 320
BORNE SUPÉRIEURE				
1+2a+3+4+5+6b	0,96	0,68	113 258	166 166
A	La probabilité est de 0 % que le RCUI soit ≤ 100 000 \$/QALY			
ANALYSES DE SENSIBILITÉ PROBABILISTES	gagné.			

ΔAVG : Différence d'années de vie gagnées; ΔCoût : Différence de coût; ΔQALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; MSSS : Ministère de la Santé et des Services sociaux; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le RCUI le plus vraisemblable est de 160 159 \$/QALY gagné. Selon les analyses de sensibilité effectuées, il varie de 134 320 à 166 166 \$/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 100 000 \$/QALY gagné est nulle.

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

Les produits sanguins représentent un bien précieux que nous avons le devoir d'utiliser à bon escient. Quoique cette ressource soit renouvelable, elle est dépendante des dons de sang. Sa rareté implique une utilisation diligente. La rareté ne touche pas que les constituants du sang. Les ressources humaines et matérielles sont également limitées. En effet, la réalisation des tests de compatibilité, le temps consacré à localiser le sang et l'administration des transfusions impliquent du personnel spécialisé. La réduction du recours aux transfusions permettrait de réduire la charge de travail du personnel et les espaces nécessaires à l'administration du traitement ainsi qu'une économie de temps pour le personnel des

a D'autres modifications, de moindre importance, ont été apportées au scénario de base du fabricant.

b Le RCUI selon la perspective du MSSS est de 172 074 \$/QALY gagné.

centres hospitaliers. Ainsi, l'efficacité de l'association vénétoclax/azacitidine à accroître l'indépendance transfusionnelle appuie l'importance et la pertinence clinique accordées à la réduction de chaque élément du sang transfusé.

Notons toutefois que l'ajout du vénétoclax à l'azacitidine nécessitera davantage de ressources humaines et hospitalières, principalement en début de traitement. En effet, en raison du risque accru de syndrome de lyse tumorale, la fréquence des suivis par les cliniciens est augmentée. De plus, l'ajout du vénétoclax augmente la fréquence d'effets indésirables tels que les neutropénies fébriles et les infections sévères qui nécessitent davantage d'hospitalisations. L'INESSS ne prévoit toutefois pas de dépassement des capacités humaines ou hospitalières.

# Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement du vénétoclax, en association avec l'azacitidine, pour le traitement de première intention de la LMA chez les patients qui sont âgés de 75 ans ou plus ou qui ne sont pas de bons candidats à une CT d'induction intensive. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

# Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS		
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT				
Incidence de la leucémie myéloïde aigüe au Québec	3,9:100 000 personnes	3,9: 100 000 personnes		
Proportion de patients non admissibles à la chimiothérapie d'induction intensive, en raison d'un âge avancé ou de la présence de comorbidités	<b>\</b> %	50 %		
Proportion de patients âgés de moins de 65 ans	%	S. O.		
Proportion de patients couverts par le régime public d'assurance médicaments	Moins de 65 ans : % 65 ans ou plus : %	S. O.		
Parmi les patients non admissibles à une chimiothérapie d'induction intensive, proportion de ceux recevant une chimiothérapie de faible intensité	<b>M</b> %	Avant l'inscription de Ven-Aza 50,0 %  Après l'inscription de Ven-Aza 62,5 %		
Nombre de patients admissibles au traitement (sur 3 ans)	<b>■</b> , <b>■</b> et <b>■</b>	Avant l'inscription de Ven-Aza 85, 86 et 86 Après l'inscription de Ven-Aza 106, 107 et 107		
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS				
Parts de marché de l'association Ven-Aza (sur 3 ans)	, et %	56, 60 et 64 %		
Provenance de ses parts de marché (sur 3 ans)  Azacitidine  Meilleurs soins de soutien	et <b>*</b> %	64, 67 et 69 % 36, 33 et 31 %		
Intégration progressive des patients dans l'analyse	Non	Oui		
FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS				
Coût moyen de traitement par patient				

Ven-Aza	\$ 112 713 \$ <sup>a</sup>
Azacitidine	\$ 14 754 \$

- s. o. : Sans objet; Ven-Aza : Vénétoclax/azacitidine.
- a Le coût moyen de traitement par patient du vénétoclax et de l'azacitidine est respectivement de 87 443 \$ et 25 270 \$.

Selon le fabricant, le traitement de patients entraînerait un impact budgétaire net sur trois ans de sur le budget des établissements de santé.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Cela s'explique notamment par le fait que les sources de données épidémiologiques sont jugées pertinentes. Il a toutefois apporté des modifications à un ensemble de valeurs et celles présentées plus bas ont le plus d'effet sur les résultats :

- Parmi les patients non admissibles à une CT d'induction intensive, proportion de ceux recevant un traitement de CT de faible intensité: Le fabricant a considéré qu'il s'agirait de des patients. Or, selon ce qui est actuellement observé en pratique, notamment chez les plus âgés, certains patients ne seraient pas nécessairement aiguillés vers un tel traitement ou le refuseraient, en raison de la balance des bénéfices et des risques pouvant leur être défavorable, et opteraient plutôt pour les meilleurs soins de soutien. Ainsi, cette proportion a été revue par l'INESSS, pour s'établir à 50 %. Par ailleurs, les experts prévoient une expansion du marché à la suite de l'inscription de l'association vénétoclax/azacitidine. En effet, certains patients pourraient opter pour cette association médicamenteuse plutôt que les meilleurs soins de soutien, car elle permet un gain de survie plus important que les autres traitements disponibles. C'est pourquoi la proportion est augmentée par rapport à la situation actuelle, pour atteindre 62,5 %.
- Parts de marché de l'association : Selon l'analyse du fabricant, l'association vénétoclax/azacitidine s'approprierait jusqu'à % du marché au terme des trois années suivant son inscription. De l'avis des experts consultés par l'INESSS, l'incorporation du produit dans la pratique devrait se faire de manière plus rapide, considérant les données cliniques prometteuses de l'association et le fait que l'association est déjà parfois une option offerte à certains patients, après approbation de comités de convenance des centres hospitaliers. Ces modifications augmentent le nombre attendu de patients traités par l'association.
- Coût moyen de traitement : Le fabricant l'estime à partir des durées moyennes de traitement observées au sein de l'étude VIALE-A. L'INESSS l'évalue plutôt à l'aide de la durée moyenne sur trois ans du temps en traitement, dérivée du modèle pharmacoéconomique. De plus, le fabricant estime le coût de l'azacitidine à partir de la base de données Delta PA d'IQVIA™, alors que l'INESSS retient plutôt le prix des contrats du Centre d'acquisitions gouvernementales pour les établissements de santé de la région de Montréal, dont le site a été consulté le 18 mai 2021. Ces modifications diminuent l'impact budgétaire.

Impacts budgétaires de l'ajout d'une indication reconnue à Venclexta<sup>MC</sup>, en association avec l'azacitidine, sur la *Liste des médicaments* – *Établissements* pour le traitement de première intention de la leucémie myéloïde aigüe chez les patients âgés de 75 ans ou plus ou qui ne sont pas de bons candidats à une chimiothérapie intensive (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements	2 955 812 \$	5 649 880 \$	6 512 198 \$	15 117 890 \$a
Nombre de personnes	59	93	103	191 <sup>b</sup>
IMPACT NET				
Établissements	2 608 495 \$	5 074 565 \$	5 849 233 \$	13 532 293 \$
Analysas da sansibilitá	Sur 3 ans, coûts les plus faibles <sup>c</sup>			10 312 074 \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les p	Sur 3 ans, coûts les plus élevés <sup>d</sup>		

- a L'impact budgétaire brut de l'ajout d'une indication reconnue au vénétoclax uniquement s'élève à 11 725 166 \$ sur 3 ans.
- b Le nombre total de personnes est basé sur l'hypothèse selon laquelle certains patients poursuivent leur traitement d'une année à l'autre.
- c Les estimations sont réalisées sans tenir compte d'une expansion de marché après l'inscription de l'association vénétoclax/azacitidine (proportion établie à 50 % au lieu de 62,5 %).
- d Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation de l'expansion de marché (proportion établie à 75 % au lieu de 62,5 %).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts d'environ 13,5 M\$ pourraient s'ajouter au budget des établissements de santé dans les trois premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue au vénétoclax. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle, en moyenne, 85 patients seraient traités à chacune des années, et qu'au terme des 3 premières années, 191 patients auraient reçu l'association vénétoclax/azacitidine.

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

L'ajout d'une indication reconnue au vénétoclax en association avec l'azacitidine, dont le coût de traitement individuel est élevé, représente un coût d'opportunité annuel moyen pour le système de santé québécois estimé à 4,5 M\$ pour le traitement de 85 personnes. Afin de mettre en perspective ces coûts et ce qu'ils représentent, voici quelques exemples comparatifs de coûts en soins de santé. Dans un contexte de ressources limitées, ce coût d'opportunité pourrait représenter des sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer afin de permettre l'ajout d'une indication reconnue à ce médicament. Les établissements ont l'obligation d'atteindre l'équilibre budgétaire. L'inscription de nouveaux médicaments ou l'ajout de nouvelles indications sur la Liste des médicaments – Établissements leur impose un fardeau économique qui devient de plus en plus difficile à gérer.

# Coût d'opportunité lié à l'ajout d'une indication à Venclexta<sup>MC</sup> − exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 4 510 765 \$

Comparaison				
Coûts en médicaments				
Traitement de patients atteints de leucémie myéloïde aigüe et non admissibles à une chimiothérapie d'induction intensive	53 068 \$ en coût additionnel moyen par patient	85 personnes		
Coûts en soins de santé				
Équivalent en nombre d'heures de soins infirmiers à domicile	83 \$/heure	54 347 heures		
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	74 736 \$/place	60 places		
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	75 000 \$/lit	60 lits		
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	241 \$/jour	18 717 jours		

# 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 au vénétoclax sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement de la leucémie myéloïde aigüe (LMA), en association avec l'azacitidine, chez les patients n'ayant jamais reçu de traitement auparavant et qui sont inadmissibles à une chimiothérapie d'induction intensive.

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

# Motifs de la position unanime

- L'association vénétoclax/azacitidine améliore de façon statistiquement et cliniquement significative la survie globale, le taux de rémission composite (qui inclut la rémission complète (RC) et la RC avec récupération hématologique incomplète) et l'indépendance transfusionnelle des patients par rapport à l'azacitidine seule.
- Les membres sont majoritairement d'avis que les bienfaits observés dans l'étude VIALE-A peuvent être extrapolés aux patients dont la LMA est caractérisée par un risque cytogénétique favorable, mais pas aux patients ayant été exposés préalablement à des agents hypométhylants.
- Cette combinaison est associée à une toxicité plus importante que celle de l'azacitidine seule, mais elle est acceptable. L'ajout du vénétoclax à l'azacitidine ne semble pas altérer la qualité de vie des patients.
- Le vénétoclax, en association avec l'azacitidine, constitue une option thérapeutique supplémentaire pour le traitement de la LMA chez les patients inadmissibles à une chimiothérapie d'induction intensive et comblerait un besoin de santé important.
- Les bienfaits de 0,71 QALY observés avec l'ajout du vénétoclax à l'azacitidine ne peuvent justifier les coûts supplémentaires d'environ 113 000 \$. Avec un ratio coût-utilité incrémental

- de 160 000 \$/QALY gagné, lequel est jugé élevé, une réduction de son prix serait de mise afin d'améliorer l'efficience de cette association.
- Son usage engendrerait des coûts de l'ordre de 13,5 M\$ sur le budget des établissements de santé au cours des 3 premières années, et ce, pour le traitement de 191 patients.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement du vénétoclax pour le traitement de la LMA, en association avec l'azacitidine, constituerait une décision responsable, juste et équitable si son utilisation était encadrée par une indication reconnue et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

#### INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- À partir des présentes analyses, chaque réduction de 1 % du prix du vénétoclax diminue le RCUI de 841 \$/QALY gagné et l'impact budgétaire net sur trois ans de 117 252 \$.
- Le giltéritinib (Xospata<sup>MC</sup>) a été récemment inscrit sur la *Liste des médicaments* pour le traitement de la LMA récidivante ou réfractaire avec une mutation du gène *FLT3*, en date du 27 mai 2021. Étant un traitement subséquent, l'ajout d'une indication reconnue à l'association vénétoclax/azacitidine aura pour effet de réduire l'impact budgétaire qui avait été estimé lors de son évaluation. En effet, puisque davantage de patients ont une réponse et que celle-ci dure plus longtemps que le traitement actuellement utilisé en pratique, il est attendu que moins de patients recevront un traitement subséquent tel que le Xospata<sup>MC</sup>. Cependant, il est estimé que le nombre de patients touchés ainsi que la réduction des estimations budgétaires seront marginaux.

# Vidaza<sup>MC</sup> et versions génériques

Dans le cadre des présents travaux, l'INESSS s'est interrogé sur la pertinence d'ajouter une indication à l'azacitidine, en association avec le vénétoclax, pour le traitement de première intention de la LMA chez les personnes non admissibles à une chimiothérapie d'induction intensive. Il a plutôt opté pour une recommandation de retrait du critère d'utilisation actuel sur la *Liste des médicaments* – Établissements pour les raisons suivantes :

- 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;
- Le retrait du critère de l'azacitidine réduirait les risques de disparité entre les pratiques cliniques et administratives des différents centres hospitaliers;
- L'efficience de l'azacitidine, par rapport à celle qui est attendue en pratique clinique, ne serait pas modifiée;
- Au vu de son utilisation actuelle, le retrait du critère devrait avoir une incidence budgétaire minime pour les établissements de santé;
- Aucun risque de mauvais usage n'est attendu et la restriction de l'usage de ce médicament par des critères spécifiques n'est plus justifiée.

#### PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- Apel A, Moshe Y, Ofran Y, et coll. Venetoclax combinations induce high response rates in newly diagnosed acute myeloid leukemia patients ineligible for intensive chemotherapy in routine practice. Am J Hematol 2021; [En ligne. Article publié le 9 avril 2021] DOI: 10.1002/ajh.26190.
- **Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et coll.** The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood 2016;127(20):2391-405.
- **Arslan S, Zhang J, Dhakal P, et coll.** Outcomes of therapy with venetoclax combined with a hypomethylating agent in favorable-risk Acute Myeloid Leukemia. Am J Hemaol 2021;96(3):E59-63.
- **Ball B, Komrokji RS, Adès L, et coll.** Evaluation of induction chemotherapies after hypomethylating agent failure in myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia. Blood Adv 2018;2(16):2063-71.
- Brenner DR, Weir HK, Demers AA, et coll. Projected estimates of cancer in Canada in 2020. CMAJ 2020;192(9):E199-E205.
- Burnett AK, Milligan D, Prentice AG, et coll. A comparison of low-dose cytarabine and hydroxyurea with or without all-trans retinoic acid for acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome in patients not considered fit for intensive treatment. Cancer 2007;109(6):1114-24.
- Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, et coll. Revised recommendations of the International Working Group for diagnosis, standardization of response criteria, treatment outcomes, and reporting standards for therapeutic trials in acute myeloid leukemia. J Clin Oncol 2003;21(24):4642-9.
- Comité consultatif de la Société canadienne du cancer. Statistiques canadiennes sur le cancer 2019. Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer; 2019. cancer.ca/Statistiques-cancer-Canada-2019-FR
- Cortes JE, Heidel FH, Hellmann A, et coll. Randomized comparison of low dose cytarabine with or without glasdegib in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome. Leukemia 2019;33:379-89
- **De Kouchkovsky I, Abdul-Hay M.** Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update. Blood Cancer J 2016;6(7):e441.
- **DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, et coll.** Azacitidine and venetoclax in previously untreated acute myeloid leukemia. N Engl J Med 2020;383(7):619-29.
- **Dombret H, Seymour JF, Butrym A, et coll.** International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. Blood 2015;126(3):291-9.
- Donnellan W, Xu T, Ma E, et coll. Use of venetoclax (VEN) and hypomethylating agents (HMA) in newly diagnosed
  Acute Myeloid Leukemia (AML) in the United States (US) Real world (RW) response, treatment duration, dose
  and schedule modifications. Abrégé 1906 présenté au congrès de l'American Society of Hematology (ASH) 2020;5
  au 8 décembre.
- **Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et coll.** New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009;45:228-47.
- **Feld J, Tremblay D, Dougherty M, et coll.** Safety and efficacy: clinical experience of venetoclax in combination with hypomethylating agents in both newly diagnosed and relapsed/refractory advanced myeloid malignancies. HemaSphere 2021;5:4(e549).
- **Gardin C, Chevret S, Pautas C, et coll**. Superior long-term outcome with idarubicin compared with high-dose daunorubicin in patients with acute myeloid leukemia age 50 years and older. J Clin Oncol 2013;31(3):321-7.
- **Heuser M, Ofran Y, Boissel N, et coll.** Acute myeloid leukaemia in adults patients: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2020;31(6):697-712.
- Konopleva M, Pollyea DA, Potluri J, et coll. Efficacy and biological correlates of response in a phase II study of venetoclax monotherapy in patients with acute myelogenous leukemia. Cancer Discov 2016;6:1106-17.
- Jeng MY, Dutta R, Tan IT. Improved outcomes of octogenarians and nonagenarians with Acute Myeloid Leukemia in the era of novel therapies. Am J Hematol 2020;95(11):E305-8.
- Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, et coll. CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) liposome for injection versus conventional cytarabine plus daunorubicin in older patients with newly diagnosed secondary acute myeloid leukemia. J Clin Oncol 2018;36(26):2684-92.

- Morsia E, McCullough K, Joshi M, et coll. Venetoclax and hypomethylating agents in acute myeloid leukemia: Mayo Clinic series on 86 patients. Am J Hematol 2020;95:1511-21.
- National Cancer Institute (NCI). SEER Cancer Stat Facts: Acute myeloid leukemia (AML). National Cancer Institute;2021. [En ligne. Page consultée le 4 juin 2021] Disponible à: <a href="https://seer.cancer.gov/statfacts/html/amyl.html">https://seer.cancer.gov/statfacts/html/amyl.html</a>
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical practice guidelines in oncology –. 2021; Version 2.2021. Disponible à: https://www.nccn.org/professionals/physician\_gls/pdf/aml.pdf
- Norsworthy KJ, By K, Subramaniam S, et coll. FDA approval summary: glasdegib for newly diagnosed acute myeloid leukemia. Clin Cancer Res 2019;25(20):6021-5.
- **Pollyea DA, Amaya M, Strati P, et coll.** Venetoclax for AML: changing the treatment paradigm. Blood Adv 2019;3(24):4326-35.
- Pollyea DA, Stahl M, Talati C, et coll. Characteristics and outcomes of newly diagnosed acute myeloid leukemia patients receiving venetoclax combinations vs other therapies: results from the AML Real World Evidence (ARC) initiative. Blood 2020;136(S1):26-8.
- **Pratz KW, Panayiotidis P, Recher C, et coll.** Delays in time to deterioration of HRQoL observed in patients with acute myeloid leukemia receiving venetoclax in combination with azacytidine or in combination with low-dose cytarabine. Présentation au congrès de l'American Society of Hematology (ASH) 2020;5 au 8 décembre.
- Saliba AN, John AJ, Kaufmann SH. Resistance to venetoclax and hypomethylating agents in acute myeloid leukemia. Cancer Drug Resist 2021;4:125-42.
- **Sekeres MA, Guyatt G, Abel G, et coll.** American Society of hematology 2020 guidelines for treating newly diagnosed acute myeloid leukemia in older adults. Blood Adv 2020;4(15):3528-49.
- Showel MM, Levis M. Advances in treating acute myeloid leukemia. F1000Prime Rep 2014;6(96):1-9.
- **Shysh AC, Nguyen LT, Guo M, et coll.** The incidence of acute myeloid leukemia in Calgary, Alberta, Canada: a retrospective cohort study. BCM Public Health 2017;18(1):94.
- **Statistique Canada.** Tableau 13-10-0111-01 Nombre et taux de nouveaux cas de cancer primitif, selon le type de cancer, le groupe d'âge et le sexe. [En ligne. Page consultée le 30 juin 2020] https://www150.statcan.gc.ca/t1/tbl1/fr/tv.action?pid=1310011101
- The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Single technology appraisal. Azacitidine for treating acute myeloid leukaemia with more than 30% bone marrow blasts. 2016. Disponible à: <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta399/documents/committee-papers">https://www.nice.org.uk/guidance/ta399/documents/committee-papers</a>
- Tallman MS, Gary Gilliland D, Rowe JM. Drug therapy for acute myeloid leukemia. *Blood* 2005;106(4):1154–63.
- Wei AH, Montesinos P, Ivanov V, et coll. Venetoclax plus LDAC for newly diagnosed AML ineligible for intensive chemotherapy: a phase 3 randomized placebo-controlled trial. Blood 2020;135(24):2137-45.
- Yanada M, Garcia-Manero G, Borthakur G, et coll. Potential cure of acute myeloid leukemia. Analysis of 1069 consecutive patients in first complete remission. Cancer 2007;110(12):2756-60.

Note: D'autres références, 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.

# VENCLEXTA<sup>MC</sup> ET CYTARABINE Leucémie myéloïde aigüe

# Avis transmis au ministre en août 2021

Marque de commerce : Venclexta Dénomination commune : Vénétoclax

**Fabricant :** AbbVie **Forme :** Comprimé

**Teneurs**: 10 mg, 50 mg et 100 mg

# Refus d'inscription

#### RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas ajouter une indication reconnue à Venclexta<sup>MC</sup> sur la *Liste des médicaments – Établissements* en association avec la cytarabine à faible dose (*low-dose ara-C*, LDAC), pour le traitement de la leucémie myéloïde aigüe (LMA) chez les patients nouvellement diagnostiqués qui sont inadmissibles à une chimiothérapie d'induction intensive, car la valeur thérapeutique n'est pas reconnue.

## Évaluation

L'INESSS appuie ses recommandations sur les propositions du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI). Ce comité est formé principalement de médecins, de pharmaciens experts en pharmacologie et en économie de la santé, d'éthiciens et de citoyens. Il a pour mandat d'évaluer chaque médicament suivant les aspects prévus par la Loi sur l'INESSS. Ces aspects sont la valeur thérapeutique, la justesse du prix, le rapport entre le coût et l'efficacité du médicament et les conséquences de l'inscription du médicament sur la liste sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé. Pour les médicaments oncologiques, le Comité de l'évolution de la pratique en oncologie (CEPO) participe à l'évaluation et à la délibération concernant la valeur thérapeutique. Ce comité est composé d'hématologues et d'oncologues médicaux, de chirurgiens, de radio-oncologues et de pharmaciens spécialisés en oncologie. L'appréciation de la valeur globale tient compte des résultats obtenus grâce à diverses approches scientifiques et méthodologiques telles que la documentation scientifique, l'expérience et l'expertise des professionnels de la santé et autres experts, ainsi que l'expérience vécue des patients ou de leurs proches aidants.

#### **DESCRIPTION DU MÉDICAMENT**

Le vénétoclax est un inhibiteur sélectif de la protéine B-cell lymphoma-2 (BCL-2), médiateur clé de l'apoptose de diverses lignées cellulaires de lymphomes et de leucémies. La protéine BCL-2 est surexprimée dans les cellules leucémiques. Cela contribue à la survie des cellules tumorales et est associé à une résistance à la chimiothérapie. Le vénétoclax, en se liant directement à la protéine BCL-2, contribue à rétablir le processus d'apoptose. Il est administré par voie orale en continu.

La cytarabine est un antimétabolite analogue nucléosidique de la cytosine. En prenant la place des nucléosides naturels, elle bloque la réplication de l'ADN. Dans le contexte de la présente évaluation, ce médicament est administré à une faible dose, par voie sous-cutanée. Ce médicament est préparé par la pharmacie de l'hôpital et habituellement administré à domicile, par le patient lui-même, un proche aidant ou une infirmière du CLSC.

Le vénétoclax est indiqué en association avec la cytarabine à faible dose « pour le traitement des adultes atteints de leucémie myéloïde aiguë (LMA) nouvellement diagnostiquée qui sont âgés de 75 ans ou plus ou qui présentent des comorbidités qui excluent le recours à une chimiothérapie d'induction intensive ».

#### **CONTEXTE DE L'ÉVALUATION**

Il s'agit de la première évaluation de Venclexta<sup>MC</sup> en association avec la LDAC pour la LMA. Bien que l'évaluation ait commencé après l'octroi de l'avis de conformité de Santé Canada, elle a été réalisée dans le cadre d'un processus d'évaluation aligné avec Santé Canada et l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé.

Une autre demande d'évaluation a été soumise simultanément à l'INESSS par le fabricant. Elle fait l'objet d'une recommandation séparée. Il s'agit de l'association du vénétoclax et de l'azacitidine pour la même indication, soit le traitement de la LMA chez les patients inadmissibles à une chimiothérapie d'induction intensive.

#### **VALEUR THÉRAPEUTIQUE**

# Contexte de la maladie

La Société canadienne du cancer estime que 1 540 nouveaux cas de leucémie ont été diagnostiqués au Québec en 2020 (6 900 au Canada) et que 810 décès ont été enregistrés (3 000 au Canada) (Brenner 2020). Selon les données de Statistique Canada de 2013 à 2017, la LMA a représenté le quart des nouveaux cas de leucémie diagnostiqués chez les Canadiens âgés de 15 ans ou plus, ce qui en fait le deuxième type de leucémie et le premier type de leucémie aigüe le plus fréquent chez l'adulte (Statistique Canada 2020). Dans les pays industrialisés, l'âge médian au moment du diagnostic varie de 65 à 71 ans (Shysh 2017). Au Canada dans la période de 2012 à 2014, la survie nette des patients atteints de LMA âgés de 15 ans ou plus a été de 42 % à 1 an, de 21 % à 5 ans et de 18 % à 10 ans (Société canadienne du cancer 2019).

La LMA est une hémopathie maligne génétiquement hétérogène caractérisée par la transformation et la prolifération de cellules souches ou de cellules progénitrices hématopoïétiques dans la moelle osseuse. On y note une expansion clonale de cellules myéloïdes immatures, lesquelles peuvent circuler dans le sang périphérique et, rarement, atteindre d'autres organes. Un diagnostic de LMA est établi lorsque le taux de myéloblastes est supérieur ou égal à 20 % dans la moelle osseuse ou dans le sang, à l'exception des LMA avec certaines anomalies génétiques récurrentes telles que la translocation t(15;17), la translocation t(8;21), l'inversion du chromosome 16 ou la translocation t(16;16), où la seule présence de ces anomalies mène au diagnostic. La LMA se développe habituellement de manière soudaine et peut évoluer rapidement, en quelques jours ou quelques semaines, en l'absence de traitement. Les premiers symptômes et signes cliniques de la maladie sont variés, peu spécifiques et majoritairement liés au dysfonctionnement de la production de cellules sanguines matures. Ils se manifestent par de l'anémie,

une neutropénie, une thrombocytopénie, de la fatigue, de la fièvre, des saignements abondants ainsi qu'une plus grande susceptibilité aux infections (De Kouchkovsky 2016). La classification de la LMA en différents sous-types, établie par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), est basée sur les caractéristiques des cellules leucémiques (morphologie cellulaire, anomalies génétiques et marqueurs immunologiques) (Arber 2016). Le pronostic de la maladie, le type de traitement à privilégier et la réponse au traitement sont grandement influencés par le sous-type de LMA, les antécédents de maladie hématologique ainsi que par les caractéristiques cliniques des patients. Des anomalies cytogénétiques et moléculaires sont aussi reconnues, maintenant, comme prédictives du pronostic clinique (De Kouchkovsky, Arber).

Une chimiothérapie d'induction intensive, à visée curative, peut être offerte aux patients en considérant l'âge, le statut de performance et la présence de comorbidités. Elle est généralement composée de cytarabine à dose conventionnelle en combinaison avec une anthracycline, à laquelle peut s'ajouter une thérapie ciblée dans certaines situations. L'âge avancé ou la présence de comorbidités font que plusieurs patients atteints de LMA ne sont pas admissibles à une chimiothérapie d'induction intensive en raison des effets indésirables potentiels non négligeables. Dans ce cas, les cliniciens peuvent offrir aux patients en premier lieu un traitement en protocole de recherche si cela est possible. L'azacitidine est le traitement de faible intensité le plus couramment utilisé. Bien que l'indication reconnue de ce médicament sur la Liste des médicaments - Établissements soit restreinte à une LMA avec changements apparentés à une myélodysplasie si le taux de blastes est inférieur ou égal à 30 %, il est généralement utilisé en clinique indépendamment du pourcentage de blastes. La LDAC est une alternative à l'azacitidine, mais le pourcentage de réponse complète est jugé inférieur par les cliniciens. L'azacitidine et la LDAC ont montré un avantage sur la survie globale comparativement aux meilleurs soins de soutien (Lancet 2018) et une survie globale non différente entre eux. Les taux de rémission hématologique complète dans plusieurs essais cliniques se situent entre 8 à 20 % et la survie médiane globale varie de 3 à 10 mois (Norsworthy 2019). L'association vénétoclax/azacitidine, traitement d'intensité intermédiaire, est une option offerte à certains patients, après approbation de comités de convenance des centres hospitaliers. Finalement, certains patients seront dirigés vers les meilleurs soins de soutien, y compris des transfusions sanguines et de l'hydroxyurée, dès le diagnostic ou après l'échec d'un traitement de première intention.

# Besoin de santé

La LMA affecte à bien des égards la qualité de vie et le bien-être des personnes qui en sont atteintes. Les traitements offerts varient en raison de la nature hétérogène de la maladie et du profil clinique des patients. Il est à noter que l'âge seul ne permet pas de statuer sur le type de traitement le plus approprié. En effet, la condition générale des patients varie grandement dans une même catégorie d'âge. Peu d'options thérapeutiques s'offrent aux patients inadmissibles à un traitement intensif, lesquels représentent une proportion très importante de la population atteinte de cette maladie et chez qui le pronostic est généralement sombre. La survie globale à cinq ans se situait autour de 21 % dans l'ensemble de la population affectée entre 2010 et 2017, mais elle n'était que de 4 % chez les sujets âgés de 70 ans ou plus pendant la même période (Sasaki 2021).

Les traitements de faible intensité comme l'azacitidine et la LDAC sont à visée palliative. Bien qu'ils soient généralement bien tolérés, certains patients ne pourront pas les recevoir ou jugeront que les bénéfices potentiels sont insuffisants pour surpasser les inconvénients qu'ils engendrent, notamment les déplacements à l'hôpital pour recevoir les injections, et les effets indésirables. L'objectif de ceux-ci est de

ralentir la progression de la maladie et d'en améliorer les symptômes, entre autres en diminuant les besoins transfusionnels et la fréquence des infections. Néanmoins, ces traitements sont associés à une efficacité très limitée, notamment un taux de réponse complète allant de très faible à modéré et une survie médiane globale de quelques mois seulement.

Ainsi, il existe actuellement un réel besoin de traitements novateurs chez les patients inaptes à recevoir une chimiothérapie intensive. Il existe également un besoin de santé pour des traitements d'intensité intermédiaire chez les patients âgés de 60 à 70 ans, solution mitoyenne entre les traitements intensifs à visée curative et ceux de faible intensité à visée palliative. Ces nouveaux traitements devraient améliorer la survie, procurer un meilleur taux de réponse, une plus grande indépendance transfusionnelle et être bien tolérés. Une amélioration de ces paramètres cliniques se traduirait notamment par des visites moins fréquentes en centre hospitalier pour traiter des complications de la maladie ainsi que par une amélioration de la qualité de vie et du bien-être du patient.

# Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude pivot VIALE-C (Wei 2020a), complétée par des données à plus long terme (Wei 2020b et données non publiées) et des données de qualité de vie (Pratz 2020), est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Il en est de même pour l'étude de phase Ib/II M14-387 (Wei 2019 et Wei 2020c). Finalement, l'INESSS a apprécié une comparaison indirecte non publiée.

# Étude VIALE-C

Il s'agit d'un essai de phase III multicentrique, à double insu et à répartition aléatoire (2:1). Il vise à comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association vénétoclax/LDAC à celles de l'association placebo/LDAC, chez les personnes atteintes de LMA et n'ayant jamais été traitées. Un total de 211 adultes ont été inclus, tous étant considérés comme inaptes à recevoir un traitement intensif, en raison de leur âge (≥ 75 ans) ou de certains critères définis, notamment un statut de performance insuffisant ou la présence de comorbidités importantes. Les patients avec une LMA caractérisée par une cytogénétique favorable et ceux ayant une LMA secondaire à un syndrome myélodysplasique et ayant été traités ou non avec un agent hypométhylant pouvaient être inclus. Parmi les critères d'exclusion, on comptait entre autres l'exposition antérieure au vénétoclax ou à la cytarabine, un antécédent de néoplasie myéloproliférative et la leucémie promyélocytaire. Une stratification a été réalisée selon le type de LMA (de novo ou secondaire), l'âge (18 à 74 ans ou 75 ans ou plus) et la région géographique.

Le traitement était administré par cycles de 28 jours. Tous les sujets recevaient la LDAC à la dose de 20 mg/m² une fois par jour par voie sous-cutanée, des jours 1 à 10 de chaque cycle. À ce médicament s'ajoutait le vénétoclax ou un placebo, administré une fois par jour en continu. La dose de vénétoclax était augmentée graduellement durant l'instauration du traitement, soit 100 mg au jour 1, 200 mg au jour 2, 400 mg au jour 3 et 600 mg à partir du jour 4. Une hospitalisation était requise dans les premiers jours suivant l'amorce du traitement afin de détecter rapidement l'apparition d'un syndrome de lyse tumorale. Le traitement était administré jusqu'à la progression de la maladie ou une toxicité inacceptable. Il n'était pas prévu au protocole de poursuivre l'un ou l'autre des médicaments en monothérapie, notamment en cas d'intolérance ou de toxicité.

Le paramètre d'évaluation principal est la survie globale. Selon un rapport des risques instantanés (RRI) anticipé de 0,545, 210 sujets étaient nécessaires pour obtenir une puissance de 90 % avec une erreur

alpha bilatérale de 0,05. L'analyse primaire de la survie était planifiée après la survenue de 133 événements, nombre qui a été atteint après une durée médiane de suivi de 12 mois. Les auteurs ont également procédé à deux analyses *post hoc* non planifiées, 6 et 12 mois après l'analyse primaire. Une analyse hiérarchisée des paramètres secondaires était prévue dans l'éventualité où le paramètre principal était statistiquement significatif. Les principaux résultats des analyses planifiées et non planifiées sont présentés dans le tableau suivant.

# Principaux résultats d'efficacité de l'étude VIALE-C (Wei 2020a, données non publiées)

Paramètre d'efficacité	Vénétoclax/LDAC	Placebo/LDAC	RRI (IC95 %)		
r arametre a emcacite	(n = 143)	(n = 68)	Valeur p		
ANALYSE PRIMAIRE EFFECTUÉE APRÈS UN SUIVI MÉDIAN DE <b>12,0</b> MOIS					
Survie médiane globale	7,2 mois	4,1 mois	0,75 (0,52 à 1,07) p = 0,11°		
RC <sup>b,c</sup>	27 %	7 %	p < 0,001 <sup>d</sup>		
RC + RCi <sup>c,e</sup>	48 %	13 %	p < 0,001 <sup>d</sup>		
Indépendance aux transfusions de globules rouges ou de plaquettes <sup>c,f</sup>	37 %	16 %	p = 0,002 <sup>d</sup>		
ANALYSE POST HOC EFFECTUÉE APRÈS UN SUIVI SUPPLÉMENTAIRE DE 6 MOIS APRÈS L'ANALYSE PRIMAIRE					
Survie médiane globale	8,4 mois	4,1 mois	0,70 (0,50 à 0,98) p = 0,04 <sup>g</sup>		
ANALYSE POST HOC EFFECTUÉE APRÈS UN SUIVI SUPPLÉMENTAIRE DE 12 MOIS APRÈS L'ANALYSE PRIMAIRE					
Survie médiane globale	mois	mois	p =   g   g		

IC95 %: Intervalle de confiance à 95 %; LDAC: Cytarabine à faible dose (*low-dose ara-C*); LMA: Leucémie myéloïde aigüe; RC: Réponse complète; RCi: Réponse complète avec récupération hématologique incomplète; RRI: Rapport des risques instantanés.

- a Résultat stratifié selon le type de LMA et l'âge, documentés dans le système interactif de réponse vocale (IVRS) ou par le Web (IWRS). Résultat non statistiquement significatif selon le seuil prédéfini unilatéral de 0,022, calculé selon la méthode de Lan-DeMets O'Brien-Fleming.
- b Définie selon les critères modifiés de l'International Working Group (IWG, Cheson 2003), soit par l'absence de signes morphologiques de LMA, des neutrophiles ≥ 1,0 x 10°/l, des plaquettes ≥ 100 x 10°/l, une indépendance aux transfusions de culots, des blastes dans la moelle osseuse < 5 %, l'absence de blastes dans le sang ou de blastes avec bâtonnets d'Auer et l'absence de maladie extramédullaire. Les résultats sont rapportés selon l'évaluation par les investigateurs.
- c Ce résultat est exprimé en pourcentage de patients.
- d L'analyse statistique est exploratoire en raison de l'absence de contrôle de l'erreur alpha des paramètres secondaires, le paramètre principal étant statistiquement non significatif.
- e La RCi inclut tous les critères de réponse complète, sauf pour celui des neutrophiles ( $< 1.0 \times 10^9/I$ ), des plaquettes ( $< 100 \times 10^9/I$ ) ou de l'indépendance aux transfusions, qui n'est pas rencontré.
- f Définie par aucune transfusion de culots ou de plaquettes sur une période minimale de 56 jours consécutifs durant l'observation.
- g L'analyse statistique est exploratoire, car elle n'était pas prévue au plan statistique.

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

- Cette étude est d'une bonne qualité méthodologique, présente un devis adéquat (double insu, répartition à l'aveugle, groupe contrôle) et inclut un nombre suffisant de patients selon le plan statistique préétabli. À la suite d'un amendement au protocole, une fois l'analyse primaire des données réalisée, l'insu pouvait être levé. Le suivi subséquent des patients et les analyses post hoc peuvent donc être sujets à un biais des paramètres subjectifs, telle l'innocuité.
- La répartition aléatoire a été stratifiée selon le statut de LMA, l'âge et la région, ce qui est pertinent. Il existe quelques disparités entre les populations des deux groupes, notamment en ce qui concerne

- le profil cytogénétique et le type de LMA. Ces différences sont en défaveur du groupe vénétoclax/LDAC.
- Le paramètre d'évaluation principal est pertinent pour évaluer l'efficacité d'un nouveau traitement de la LMA. La survie globale peut cependant être affectée par les traitements ultérieurs, reçus par 44,1 % des patients du groupe placebo/LDAC et 23,1 % des patients du groupe vénétoclax/LDAC. Très peu de sujets du groupe placebo/LDAC ( %) ont reçu du vénétoclax comme traitement subséquent et aucun n'a eu de greffe de cellules souches hématopoïétiques après le traitement à l'étude. Ces deux constats limitent l'impact potentiel des traitements subséquents dans l'évaluation de la survie globale.
- Le plan statistique est adéquat pour apprécier le paramètre principal. La séquence hiérarchisée utilisée pour réduire le risque d'inflation de l'erreur alpha sur les paramètres secondaires est appropriée
- La durée médiane du suivi de 12 mois est suffisante pour évaluer la réponse et l'indépendance transfusionnelle. Un suivi prolongé aurait tout de même permis de mieux apprécier l'effet du traitement sur la survie globale, notamment pour voir si un effet de plateau pourrait se dégager de la courbe de Kaplan-Meier du groupe vénétoclax/LDAC. Par ailleurs, il y a eu très peu de perdus de vue (moins de 1 %, tous dans le groupe vénétoclax/LDAC), ce qui est rassurant.
- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont exhaustifs. L'inadmissibilité à un traitement de chimiothérapie intensive est bien définie, ce qui est en faveur de la validité interne.

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

- Le comparateur utilisé dans l'étude est approprié et sa dose est similaire à celles utilisées en clinique et qui sont variables. Toutefois, il est rarement employé dans la pratique au Québec comme traitement de première intention, puisque les taux de réponse sont jugés plus faibles qu'avec l'azacitidine. Ainsi, une comparaison avec l'azacitidine aurait été plus appropriée pour la majorité des patients.
- Les patients exposés à un hypométhylant étaient inclus, ce qui est en faveur de la validité externe, car ceux-ci sont plus susceptibles de recevoir la LDAC.
- Les caractéristiques de base des patients inclus sont suffisamment détaillées. Ceux-ci ont un âge médian de 76 ans, 56 % sont des hommes, 38 % ont une LMA secondaire et 51 % ont un indice fonctionnel selon l'ECOG de 0 ou 1. Il est à noter que 20 % des sujets de l'étude ont déjà été exposés à un agent hypométhylant (principalement en raison d'un antécédent de syndrome myélodysplasique). La majorité des sujets (72 %) avaient des blastes à 30 % ou plus. La répartition du risque cytogénétique est la suivante : favorable (2 %), intermédiaire (63 %), défavorable (32 %) et inconnu (3 %). Les mutations TP53, FLT3, IDH1/2 et NPM1 étaient présentes chez respectivement 19, 18, 20 et 15 % des sujets pour lesquels cette information était disponible.
- Globalement, la population est jugée représentative de celle inadmissible à une chimiothérapie d'induction intensive qui serait traitée au Québec à ce stade de la maladie.

# **Efficacité**

Les résultats de l'analyse primaire suggèrent une différence de 3,1 mois pour la survie médiane globale en faveur de l'association vénétoclax/LDAC. Néanmoins, cette étude a échoué à démontrer une différence statistiquement significative sur ce paramètre en comparaison de la LDAC. Selon l'IC95 %, le résultat pourrait indiquer une ampleur d'effet différentielle allant d'importante à équivalente, ce qui ajoute à l'incertitude quant à l'effet attendu dans la population à traiter. Le RRI ponctuel obtenu étant supérieur à

ce qui était escompté, il est plausible qu'un manque de puissance ait mené à ce résultat décevant. Une analyse multivariée non planifiée sur le plan statistique et réalisée en analyse de sensibilité semble montrer qu'en ajustant pour certains facteurs prédictifs, l'association vénétoclax/LDAC pourrait mener à une meilleure survie globale (RRI 0,67 [IC95 % 0,47 à 0,96], p = 0,03). Bien qu'elle permette de préciser l'estimé en retirant l'effet de certains autres facteurs confondants, celle-ci ne peut remplacer le résultat de l'analyse primaire en raison de sa réalisation non planifiée a priori. De plus, deux autres analyses ont été réalisées après la première date de fermeture de la base de données; les RRI et les IC95 % de celles-ci ressemblent à ceux de l'analyse principale, mais il y a une différence statistiquement significative. Les résultats de ces analyses subséquentes ne peuvent toutefois remplacer celui de l'analyse primaire, car elles n'ont été réalisées qu'une fois le résultat de l'analyse primaire connu. Par ailleurs, mentionnons que la médiane de survie globale de 4,1 mois obtenue dans le groupe placebo/LDAC a été jugée réaliste par les experts consultés selon la littérature disponible et leur expérience clinique. Cela est rassurant. Des analyses de sous-groupes exploratoires ont été réalisées. Elles semblent montrer que les mutations génétiques représentent le facteur procurant le plus d'hétérogénéité quant à l'effet du traitement sur la survie globale. De plus, les patients ayant déjà été exposés à un agent hypométhylant, population jugée d'intérêt pour recevoir l'association vénétoclax/LDAC, semblent avoir une ampleur d'effet moindre que la population totale de l'étude (RRI 0,82 [IC95 % 0,39 à 1,7]).

D'un point de vue statistique, puisque le paramètre d'évaluation principal est non significatif et que, selon le plan de l'étude, cette condition devait être satisfaite pour procéder à l'analyse des paramètres secondaires, l'interprétation de leurs résultats est limitée. Ils doivent être considérés comme exploratoires compte tenu de la conception de l'étude. Les experts consultés ont jugé que la rémission complète et l'indépendance aux transfusions étaient des paramètres d'intérêt, puisqu'elles permettent d'améliorer la qualité de vie des patients. Dans l'étude VIALE-C, le pourcentage de réponse complète et de réponse complète avec récupération hématologique incomplète (RC+RCi) sont de 48 % et de 13 %, respectivement, dans les groupes vénétoclax/LDAC et placebo/LDAC. Davantage de sujets l'ont atteinte avant le deuxième cycle dans le groupe vénétoclax/LDAC (34 % contre 3 %). Très peu de sujets ont atteint une maladie résiduelle minimale inférieure à 0,1 % dans les deux groupes (6 % contre 1 %). Plus de patients ont eu une indépendance aux transfusions de globules rouges ou de plaquettes sur une durée minimale de 56 jours, dans le groupe vénétoclax/LDAC (37 % contre 16 %).

# Innocuité

Presque tous les participants ont rapporté au moins un effet indésirable (99 % dans les deux groupes). Les effets indésirables de grade 3 ou plus les plus souvent rapportés sont de nature hématologique, et l'ajout du vénétoclax à la LDAC semble se traduire notamment par une augmentation du risque de thrombocytopénie (45 % contre 37 %) et de neutropénie (46 % contre 16 %). Parmi les autres effets indésirables de tous grades, dont la survenue est plus importante dans le groupe vénétoclax/LDAC, mentionnons les nausées (42 % contre 31 %), l'hypokaliémie (28 % contre 22 %), la diarrhée (28 % contre 16 %) et les vomissements (25 % contre 13 %). Par ailleurs, le traitement a dû être interrompu temporairement en raison d'effets indésirables en plus grande proportion dans le groupe vénétoclax/LDAC (63 % contre 53 %), mais le pourcentage d'arrêt définitif de traitement en raison des effets indésirables est similaire entre les groupes (25 % contre 24 %).

Il est à noter qu'un syndrome de lyse tumorale peut survenir à l'instauration du vénétoclax. Cette complication est rare, mais potentiellement grave. Dans l'étude VIALE-C, un total de huit sujets ont eu un

tel syndrome malgré une prophylaxie, soit quatre patients avec des manifestations cliniques et quatre avec des changements biochimiques transitoires seulement. Tous ces événements ont été observés dans le groupe vénétoclax/LDAC durant la période de titration de la dose de vénétoclax. Deux participants en sont décédés, ce qui soulève certaines inquiétudes et incite à la prudence. De façon générale, les experts considèrent malgré tout qu'avec une surveillance étroite en début de traitement et une prise en charge agressive, le risque de complications associées au syndrome de lyse tumorale peut être réduit. Il est d'ailleurs rarement rencontré en clinique lorsque le vénétoclax est administré pour le traitement de la LMA, en raison du suivi rigoureux qui est effectué par des équipes de soins expérimentées.

En somme, la toxicité globale de l'association vénétoclax/LDAC semble acceptable pour la population visée par l'indication. Les effets indésirables observés peuvent être pris en charge, notamment par un suivi étroit, une interruption de traitement ou une réduction de la dose. Ils demeurent néanmoins plus importants que pour les traitements de faible intensité. La population de patients admissibles au traitement associant le vénétoclax et la LDAC n'est donc pas entièrement comparable à celle des patients qui reçoivent des traitements de faible intensité, telles l'azacitidine et la LDAC.

# Qualité de vie

Une analyse de la qualité de vie publiée a été effectuée dans le cadre de l'étude VIALE-C. Celle-ci a été évaluée au moyen des questionnaires *Patient Reported Outcomes Measurement Information System Cancer Fatigue Short Form 7a* (PROMIS Fatigue SF7a), *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Questionnaire 30 items* (EORTC QLQ-C30) et *EuroQoL Group 5-Dimension 5-Level* (EQ-5D 5L). Il s'agit de questionnaires validés. Rappelons également que l'étude VIALE-C a été réalisée à double insu, ce qui limite l'introduction de biais pour l'évaluation de ce paramètre subjectif. De façon générale, aucune différence cliniquement significative n'a été observée entre les groupes. Cependant, l'association vénétoclax/LDAC semble prolonger le délai de détérioration des symptômes comparativement à celle placebo/LDAC. Dans l'ensemble, l'ajout du vénétoclax à la LDAC ne semble pas avoir d'effet préjudiciable sur la qualité de vie des patients.

# Étude M14-387

Il s'agit d'une étude de phase Ib/II (Wei 2019 et 2020c) sans groupe comparateur, qui inclut 82 sujets de 60 ans ou plus. Les critères d'inclusion et d'exclusion sont très similaires à ceux de l'étude VIALE-C. L'association vénétoclax/LDAC a aussi été administrée à la même posologie pour chacun des deux agents. Plusieurs paramètres ont été évalués, notamment la réponse tumorale objective (y compris la RC et la RCi), la durée de la réponse, la survie globale et l'innocuité. Après un suivi médian de 41,7 mois, un total de 26 % des sujets ont atteint une RC et le taux de RC+RCi était de 54 %. La survie médiane globale est cependant plus longue que dans l'étude VIALE-C (respectivement de 9,7 mois et 7,2 mois). Quant à l'innocuité, les résultats sont comparables à ceux de la publication précédente. Deux cas de syndrome de lyse tumorale ont été rapportés, mais sans manifestation clinique. Faute de comparateur dans cette étude, l'appréciation de l'efficacité et de l'innocuité différentielle est limitée.

#### Comparaison indirecte

Le traitement le plus utilisé actuellement chez les patients non admissibles à une chimiothérapie d'induction intensive est l'azacitidine. Faute de données comparant directement l'association vénétoclax/LDAC à l'azacitidine, le fabricant a soumis une comparaison indirecte ajustée par appariement, non publiée. Elle a pour objectif de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association vénétoclax/LDAC à

celles de l'azacitidine. Les données cliniques sont tirées des études VIALE-A (DiNardo 2020) et VIALE-C, deux essais de phase III multicentriques, à double insu et à répartition aléatoire. Plusieurs paramètres d'évaluation ont été analysés, y compris la survie globale, la RC, la RC+RCi, l'indépendance aux transfusions de globules rouges ou de plaquettes et certains effets indésirables de grade 3 ou plus.

L'appréciation par l'INESSS de cette comparaison indirecte est la suivante :

- La méthodologie de cette comparaison indirecte est jugée adéquate.
- L'extraction des données provient de la deuxième analyse intermédiaire de l'étude VIALE-A pour l'azacitidine et de l'analyse primaire de l'étude VIALE-C pour l'association vénétoclax/LDAC, le fabricant ayant eu accès aux données individuelles des patients de chacune des études. Les résultats de l'analyse primaire de l'étude VIALE-C sont ceux que l'INESSS considère comme étant les plus robustes. Ils sont aussi plus conservateurs, notamment en ce qui a trait à la survie globale. Ainsi, ce choix est approprié, bien que des analyses post hoc aient été réalisées. Ces deux études ont été jugées de bonne qualité méthodologique. De plus, le recrutement pour ces études a été réalisé à la même période.
- Puisque les sujets présentant une LMA avec une cytogénétique favorable et ceux ayant déjà été exposés aux hypométhylants étaient exclus de l'étude VIALE-A, ces derniers ayant été retirés de l'étude de VIALE-C pour l'analyse. Par conséquent, les résultats de la comparaison indirecte ne peuvent être extrapolés à ces deux sous-populations. La population restante pour l'analyse représente tout de même 77 % de la population initiale de l'étude VIALE-C, ce qui est acceptable. Ainsi, 110 sujets du groupe vénétoclax/LDAC ont été appariés à 145 sujets du groupe azacitidine à l'aide d'un score de propension pour évaluer les paramètres d'efficacité.
- Les covariables utilisées dans le processus d'appariement afin d'équilibrer les caractéristiques démographiques et cliniques initiales des patients sont nombreuses. Celles-ci sont l'âge, l'origine ethnique, le sexe, le type de LMA (de novo ou secondaire), la présence de changements apparentés à une myélodysplasie, un antécédent de syndrome myélodysplasique, le statut de performance selon l'ECOG, la cytogénétique (intermédiaire ou défavorable) et le pourcentage de blastes dans la moelle osseuse. Elles ont toutes été jugées pertinentes, car elles pourraient constituer des modificateurs d'effet ou des facteurs confondants. Il aurait été toutefois intéressant d'avoir l'information sur la présence ou l'absence de certaines anomalies génétique, dont la mutation TP53, et d'en faire l'ajustement entre les groupes, puisque celle-ci influence négativement le pronostic.
- Les caractéristiques de base des deux groupes sont très similaires après ajustement. La distribution des poids attribués selon les scores de propension normalisés semble assez bien se chevaucher dans les deux groupes en général.
- Cette comparaison indirecte est non ancrée, c'est-à-dire qu'il y a absence de comparateur commun. Ce devis engendre des biais. En effet, une comparaison non ancrée repose sur l'hypothèse selon laquelle tous les facteurs pronostiques et les modificateurs d'effet sont pris en compte, ce qui n'est pas le cas dans celle-ci. Un échec d'une telle supposition introduit des biais dans les estimations. Toutefois, le nombre important de covariables ajustées pourrait atténuer l'effet de cette limite.
- Les paramètres d'évaluation principaux et secondaires des deux études ont été évalués similairement, ce qui facilite la comparaison de ces derniers.
- Il n'y a pas eu d'évaluation de la qualité de vie, bien que celle-ci ait été évaluée à l'aide des mêmes questionnaires dans les deux études.

Les résultats de cette comparaison indirecte montrent que l'estimé ponctuel du RRI de la survie globale est à la défaveur de l'association vénétoclax/LDAC, bien que ce résultat soit non statistiquement significatif. Le taux de rémission complète est supérieur (notamment pour la RC et la RC+RCi). L'ampleur de l'effet différentiel demeure toutefois incertaine en raison des intervalles de confiance imprécis. L'estimé ponctuel du RRI est en faveur de l'association vénétoclax/LDAC pour l'indépendance aux transfusions de globules rouges et de plaquettes. Ce résultat est toutefois non statistiquement significatif. Finalement, bien que la plupart des estimés soient imprécis et que les intervalles de confiance incluent la valeur 1, plusieurs résultats concernant l'innocuité semblent être défavorables à l'association vénétoclax/LDAC (anémie, neutropénie, neutropénie fébrile, thrombocytopénie). L'ensemble des résultats obtenus dans cette comparaison indirecte sont jugés plausibles. En conclusion, il appert que les bénéfices démontrés pour l'efficacité différentielle de l'association vénétoclax/LDAC en comparaison de l'azacitidine semblent trop modestes pour compenser l'innocuité qui parait globalement défavorable.

# Perspective du patient

L'INESSS a reçu les résultats d'un sondage distribué en ligne par la Société de leucémie et lymphome du Canada et mené auprès de 29 patients atteints de LMA. Ceux-ci étaient d'âge variable et tous vivaient au Canada (dont six au Québec). Parmi l'ensemble des répondants, cinq patients ont reçu l'association vénétoclax/azacitidine à la suite d'autres traitements et aucun n'a reçu l'association vénétoclax/LDAC. Certains ont reçu une chimiothérapie intensive et plus de la moitié des sujets ont eu une greffe de cellules souches.

Les patients décrivent l'impact de la maladie sur leur qualité de vie et leur niveau d'activités personnelles, sociales et professionnelles. Ils rapportent une grande détérioration de celles-ci après le diagnostic, notamment en raison de la fatigue importante et de la perte d'énergie causée par la maladie et ses traitements. Dès le diagnostic, il a été nécessaire d'amorcer un traitement, ce qui bouleverse la vie du patient et de ses proches. La peur de la récidive représente une source d'anxiété majeure.

Les patients témoignent par ailleurs de la grande qualité des soins reçus. Ils concluent à la nécessité de rendre disponibles des options de traitements supplémentaires qui amélioreraient la qualité de vie, notamment la fatigue.

# Perspective du clinicien

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

Des cliniciens reconnaissent qu'un besoin de santé pourrait être comblé par l'association vénétoclax/LDAC chez certaines sous-populations, en raison de la possibilité d'administrer ce traitement à domicile, et chez les patients ayant eu un échec préalable de l'azacitidine, notamment chez ceux atteints d'un syndrome myélodysplasique s'étant transformé en LMA. Un intérêt à développer des options de traitement efficaces pour cette population orpheline est souligné. Bien que l'étude VIALE-C présente un devis adéquat et soit d'une bonne qualité méthodologique, la différence clinique de survie globale observée entre les deux groupes n'est pas appuyée par une confirmation statistique. Il n'est donc pas possible d'exclure qu'il n'y ait pas de différence entre les deux groupes pour ce paramètre, alors que l'innocuité de vénétoclax/LDAC est défavorable en comparaison de la LDAC. Puisque l'azacitidine est jugée comme étant un comparateur plus pertinent dans le cas de la pratique québécoise, les cliniciens se sont interrogés sur les bénéfices que

pourraient avoir l'association vénétoclax/LDAC comparativement à ce traitement. Une incertitude persiste concernant l'ampleur de l'effet différentiel sur les paramètres cliniques pertinents et sur l'innocuité. Ce constat incite à la prudence. La valeur ajoutée de la LDAC dans l'association avec le vénétoclax est également mise en doute. Certains se demandent si le vénétoclax en monothérapie pourrait être une option de traitement acceptable, sans la toxicité de la LDAC. Bien que des données préliminaires soient disponibles (Konopleva 2016), un intérêt à poursuivre les recherches avec cette molécule en monothérapie dans des études de bonne qualité est soulevé. En effet, des signaux d'activité sont observés dans les données évaluées.

Somme toute, en raison des effets indésirables supplémentaires de l'association vénétoclax/LDAC, la majorité des cliniciens juge que ce traitement ne viendrait pas remplacer la LDAC ni l'azacitidine, sauf en cas de rares exceptions. De plus, les résultats de l'étude VIALE-A, ayant comparé l'association vénétoclax/azacitidine, leur semblent bien supérieurs pour une toxicité et des suivis similaires. D'ailleurs, cette dernière association est déjà utilisée dans plusieurs centres hospitaliers, à titre de mesure de dernier recours.

# Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO pouvant exercer leur droit de vote sont majoritairement d'avis que la valeur thérapeutique du vénétoclax, en association avec la cytarabine à faible dose (LDAC), n'est pas reconnue pour le traitement de la leucémie myéloïde aigüe (LMA), chez des patients n'ayant jamais reçu de traitement auparavant et qui sont inadmissibles à une chimiothérapie d'induction intensive.

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

# Motifs de la position majoritaire

- Les données évaluées provenant de l'étude VIALE-C sont de bonne qualité méthodologique. Toutefois, l'absence de gain statistiquement significatif de survie globale, le paramètre d'évaluation principal de l'étude ainsi que l'imprécision de son estimé amènent une incertitude quant à l'effet attendu dans la population à traiter. Une puissance insuffisante pourrait être la cause de ce résultat décevant.
- Le comparateur de l'étude est jugé peu efficace et il est rarement utilisé en clinique. Une comparaison directe avec un comparateur plus pertinent, soit l'azacitidine, aurait été souhaitable.
- La toxicité supplémentaire occasionnée par l'ajout du vénétoclax à la LDAC, notamment hématologique et digestive, ainsi que le risque de syndrome de lyse tumorale, n'est pas compensée par les bénéfices potentiels du traitement, car ceux-ci sont trop incertains. Cependant, les effets indésirables peuvent être pris en charge par des équipes de soins expérimentées.
- L'association vénétoclax/LDAC ne semble pas être délétère sur la qualité de vie en comparaison de la LDAC.
- Comparativement à l'azacitidine, les conclusions de la comparaison indirecte portent à croire que les bénéfices potentiels présumés semblent insuffisants pour compenser la possibilité d'une toxicité accrue.

- Bien qu'il existe un besoin de santé important pour les patients atteints de la LMA qui sont inadmissibles à un traitement intensif, les données analysées ne permettent pas de reconnaître que l'association vénétoclax/LDAC pourrait combler ce besoin.
- Chez les patients dont le syndrome myélodysplasique traité par l'azacitidine s'est transformé en LMA, pour qui moins d'options sont disponibles, les données analysées ne permettent pas davantage de reconnaître que l'association vénétoclax/LDAC pourrait satisfaire ce besoin.

# Motifs de la position minoritaire

- Bien que le paramètre principal de l'étude VIALE-C ne soit pas statistiquement significatif, un signal important d'efficacité semble se dégager des données évaluées. Une séparation des courbes de Kaplan-Meier de la survie globale est notamment observée tôt. On note également une différence numérique entre les deux groupes concernant le taux composite de réponse complète et de réponse complète avec récupération hématologique incomplète, et l'indépendance aux transfusions sanguines. Tous ces résultats militent pour la reconnaissance d'un bénéfice d'efficacité.
- L'association vénétoclax/LDAC pourrait produire un taux plus élevé de réponses complètes et diminuer les besoins transfusionnels en comparaison de la LDAC. Cela pourrait procurer un bénéfice significatif sur la qualité de vie des patients et de leurs proches aidants.
- Peu d'indices laissent croire que ce traitement pourrait nuire à des patients.
- Le besoin de santé non comblé par d'autres options thérapeutiques réside principalement dans une sous-population bien ciblée, soit les patients présentant un syndrome myélodysplasique traité par l'azacitidine et qui s'est transformé en LMA. Le risque d'utilisation à d'autres fins paraît faible.

# PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et coll**. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood 2016;127(20):2391-405.
- Brenner DR, Weir HK, Demers AA, et coll. Projected estimates of cancer in Canada in 2020. CMAJ 2020;192(9):E199-205.
- Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, et coll. Revised recommendations of the International Working Group for diagnosis, standardization of response criteria, treatment outcomes, and reporting standards for therapeutic trials in acute myeloid leukemia. J Clin Oncol 2003;21(24):4642-9.
- Comité consultatif de la Société canadienne du cancer. Statistiques canadiennes sur le cancer 2019. Toronto (Ontario): Société canadienne du cancer; 2019. Disponible:
   <a href="https://cdn.cancer.ca/-/media/files/research/cancer-statistics/2019-statistics/res-cancerstatistics-canadiancancerstatistics-2019-">https://cdn.cancer.ca/-/media/files/research/cancer-statistics/2019-statistics/res-cancerstatistics-canadiancancerstatistics-2019-</a>
  - fr.pdf?rev=44376634097e4a3a8f8d195d30193b25&hash=F9680C77C50ABD9D6BCDDF2A57B73F02
- **De Kouchkovsky I, Abdul-Hay M**. Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update. Blood Cancer J, 2016;6(7):p. e441.
- **DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, et coll.** Azacitidine and venetoclax in previously untreated acute myeloid leukemia. N Engl J Med 2020;383(7):619-29.
- **Heuser M, Ofran Y, Boissel N, et coll**. Acute myeloid leukaemia in adults patients: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2020;31(6):697-712.
- Konopleva M, Pollyea DA, Potluri J, et coll. Efficacy and biological correlates of response in a phase II study of venetoclax monotherapy in patients with acute myelogenous leukemia. Cancer Discov 2016;6(10):1106-17.
- Lancet JE. Is the overall survival for older adults with AML finally improving? Best Pract Res Clin Haematol 2018;31(4):387-90.

- **National Comprehensive Cancer Network,** NCCN clinical practice guidelines in oncology. Acute Myeloid Leukemia, Version 3.2021.
- **Norsworthy KJ, By K, Subramaniam S, et coll.** FDA approval summary: glasdegib for newly diagnosed acute myeloid leukemia. Clin Cancer Res 2019;25(20):6021-5.
- Pratz KW, Panayiotidis P, Recher C, et coll. Delays to deterioration of HRQoL observed in patients with acute myeloid leukemia receiving venetoclax in combination with azacitidine or in combination with low-dose cytarabine. Congrès ASH 2020. Disponible à:
   <a href="https://ashpublications.org/blood/article/136/Supplement%201/33/470318/Delays-in-Time-to-Deterioration-of-Health-Related">https://ashpublications.org/blood/article/136/Supplement%201/33/470318/Delays-in-Time-to-Deterioration-of-Health-Related</a>
- Sasaki K, Ravandi F, Kadia TM, et coll. De novo acute myeloid leukemia: a population-based study of outcome in the United States based on the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) database, 1980 to 2017. Cancer 2021;127(12):2049-61.
- **Shysh AC, Nguyen LT, Guo M, et coll.** The incidence of acute myeloid leukemia in Calgary, Alberta, Canada: a retrospective cohort study. BCM Public Health 2017;18(1):94.
- Statistique Canada. Tableau 13-10-0111-01 Nombre et taux de nouveaux cas de cancer primitif, selon le type de cancer, le groupe d'âge et le sexe. [En ligne. Page consultée le 27 mai 2021]
   https://www150.statcan.gc.ca/t1/tbl1/fr/tv.action?pid=1310011101
- Wei AH, Montesinos P, Ivanov V, et coll. A phase 3 study of venetoclax plus low-dose cytarabine in previously untreated older patients with acute myeloid leukemia (VIALE-C): a 6 month update. Congrès ASCO 2020b. Disponible à : https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2020.38.15 suppl.7511
- Wei AH, Montesinos P, Ivanov V, et coll. Venetoclax plus LDAC for newly diagnosed AML ineligible for intensive chemotherapy: a phase 3 randomized placebo-controlled trial. Blood 2020a;135(24):2137-45.
- Wei AH, Strickland S, Hou JZ, et coll. Long-term follow-up of a phase 1/2 study of venetoclax plus low-dose cytarabine in previously untreated older adults with acute myeloid leukemia. Congrès EHA 2020c. Disponible: <a href="https://library.ehaweb.org/eha/2020/eha25th/294472/andrew.wei.long-term.follow-up.of.a.phase.1.2.study.of.venetoclax.plus.html?f=listing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Ace\_id%3D1766%2Asearch%3Dacute+myeloid+leukemia+</a>
- **Wei AH, Strickland SA, Hou JZ, et coll.** Venetoclax combined with low-dose cytarabine for previously untreated patients with acute myeloid leukemia: results from a phase lb/II study. J Clin Oncol 2019;37(15):1277-84.

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

# **V**YXEOS<sup>MC</sup>

# Leucémie myéloïde aigüe

#### Avis transmis au ministre en août 2021

Marque de commerce : Vyxeos

**Dénomination commune :** Daunorubicine/cytarabine liposomale

Fabricant: Jazz

**Forme:** Poudre pour perfusion intraveineuse

**Teneur**: 44 mg – 100 mg

# Inscription – Avec conditions

#### RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Vyxeos<sup>MC</sup> sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement de la leucémie myéloïde aigüe secondaire à un traitement (LMA-t) ou la leucémie myéloïde aigüe avec caractéristiques myélodysplasiques (LMA-CM), si les conditions suivantes sont respectées.

### **Conditions**

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

#### Indication reconnue

en monothérapie pour le traitement de la leucémie myéloïde aigüe secondaire à un traitement (LMA-t) ou de la leucémie myéloïde aigüe avec caractéristiques myélodysplasiques (LMA-CM) nouvellement diagnostiquée chez les adultes dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.

L'autorisation est donnée pour un maximum de 2 cycles d'induction et de 2 cycles de consolidation.

# Évaluation

L'INESSS appuie ses recommandations sur les propositions du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI). Ce comité est formé principalement de médecins, de pharmaciens experts en pharmacologie et en économie de la santé, d'éthiciens et de citoyens. Il a pour mandat d'évaluer chaque médicament suivant les cinq aspects prévus par la Loi sur l'INESSS. Ces aspects sont la valeur thérapeutique, la justesse du prix, le rapport entre le coût et l'efficacité du médicament et les conséquences de l'inscription du médicament sur la liste sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé. Si la valeur thérapeutique n'est pas reconnue, l'INESSS n'évalue pas les autres aspects. Pour les médicaments oncologiques, le Comité de l'évolution de la pratique en oncologie

(CEPO) participe à l'évaluation et à la délibération concernant la valeur thérapeutique. Ce comité est composé d'hématologues et d'oncologues médicaux, de chirurgiens, de radio-oncologues et de pharmaciens spécialisés en oncologie. L'appréciation de la valeur globale tient compte des résultats obtenus grâce à diverses approches scientifiques et méthodologiques, telles que la documentation scientifique, l'expérience et l'expertise des professionnels de la santé et autres experts, ainsi que l'expérience vécue des patients ou de leurs proches aidants.

#### **DESCRIPTION DU MÉDICAMENT**

Vyxeos<sup>MC</sup> est une combinaison liposomale de deux chimiothérapies (CT) couramment utilisées dans le traitement de la LMA, soit la daunorubicine et la cytarabine. Après l'internalisation cellulaire de Vyxeos<sup>MC</sup>, la membrane liposomale de ce dernier se dégrade, ce qui libère les deux agents chimiothérapeutiques dans l'espace intracellulaire. La daunorubicine, anthracycline à action antimitotique et cytotoxique produite par la bactérie *Streptomyces coeruleorubidis*, inhibe la synthèse des acides nucléiques lors de sa liaison à l'ADN, ce qui provoque l'arrêt de la transcription génique et de la division cellulaire. La cytarabine est un antimétabolite analogue nucléosidique de la cytosine. En prenant la place des nucléosides naturels, elle bloque la réplication de l'ADN.

Vyxeos<sup>MC</sup> est indiqué « pour le traitement des adultes présentant une leucémie myéloïde aiguë secondaire à un traitement (LMA-t) ou une leucémie myéloïde aiguë avec caractéristiques myélodysplasiques (LMA-CM) ».

#### **CONTEXTE DE L'ÉVALUATION**

Il s'agit de la première évaluation de Vyxeos<sup>™</sup> par l'INESSS, laquelle a commencé avant l'octroi de l'avis de conformité de Santé Canada.

## **VALEUR THÉRAPEUTIQUE**

### Contexte de la maladie

## Données épidémiologiques

La Société canadienne du cancer estime que 1 540 nouveaux cas de leucémie seront diagnostiqués au Québec en 2020 (6 900 au Canada) et que 810 décès seront enregistrés (3 000 au Canada) (Brenner 2020). Selon les données de Statistique Canada de 2013 à 2017, la LMA a représenté le quart des nouveaux cas de leucémie diagnostiqués chez les Canadiens âgés de 15 ans ou plus, ce qui en fait le deuxième type de leucémie le plus fréquent chez l'adulte (Statistique Canada 2020). Dans les pays industrialisés, l'âge médian au moment du diagnostic varie de 65 à 71 ans (Shysh 2017). Au Canada dans la période de 2012 à 2014, la survie nette des patients atteints de LMA âgés de 15 ans ou plus a été de 42 % à 1 an, de 21 % à 5 ans et de 18 % à 10 ans (Société canadienne du cancer 2019).

#### Description de la maladie

Les LMA-t et LMA-CM sont des sous-types représentant environ 25 % des LMA diagnostiquées (Arber 2016, Döhner 2017, Hulegårdh 2015, Østgård 2015). Elles sont caractérisées par un profil clinique et biologique spécifique qui les distingue des autres sous-types de LMA nouvellement diagnostiqués et souvent associées à un pronostic défavorable, fréquemment lié à la présence de la mutation TP53 (Dores 2012). Les patients qui développent ces sous-types de LMA sont généralement d'un âge plus avancé et présentent des anomalies cytogénétiques à pronostic défavorable dans une plus grande proportion que les LMA de novo (Higgins 2020, McNerney 2017, Roman 2016).

Une LMA-t est considérée lorsque l'historique du patient permet de confirmer qu'un traitement cytotoxique, généralement une CT ou une radiothérapie, a été administré antérieurement. Contrairement aux autres sous-types de LMA, la LMA-t affecte plus fréquemment les femmes que les hommes. La prévalence croissante de la LMA-t des dernières années pourrait s'expliquer par une survie plus longue des patients qui ont été atteints de tumeurs solides ou hématologiques, ainsi que par l'utilisation croissante des traitements adjuvants (Döhner 2017). Quant à la LMA-CM, elle fait référence aux LMA avec antécédents du syndrome myélodysplasique (MDS) ou à un MDS combiné à une tumeur myéloproliférative (MDS/MPN), aux LMA qui présentent une dysplasie multilignée dans une proportion d'au moins 50 % des cellules ou aux LMA avec anomalies cytogénétiques liées à une myélodysplasie. Depuis 2016, l'absence de mutation *NPM1* ou *CEBPA*-biallélique ou de la del(9q) est nécessaire pour qu'une LMA soit considérée comme appartenant à ce sous-type, ces anomalies étant généralement associées à un risque favorable (Kayser 2011, Papaemmanuil 2016).

# Prise en charge actuelle

Les traitements administrés aux patients atteints d'une LMA-t ou d'une LMA-CM sont généralement les mêmes que ceux offerts pour les LMA de novo. Un traitement intensif de CT à visée curative peut être offert aux patients qui sont candidats à cette approche, en considérant le statut de performance, la présence de comorbidités et l'âge.

Le traitement initial est divisé en deux phases : l'induction et la consolidation. La CT d'induction est composée d'un ou deux cycles de cytarabine à dose standard, en combinaison avec une anthracycline comme la daunorubicine, la plus couramment employée. Cette CT est administrée en milieu hospitalier en perfusion continue intraveineuse (I.V.), selon un protocole 7 + 3 (sept jours de cytarabine à dose standard et trois jours de daunorubicine). Le nombre de cycles administrés dépendra de la réponse obtenue. Environ 40 à 60 % des patients avec une LMA-t ou LMA-CM obtiennent une rémission hématologique complète après une CT d'induction intensive, définie par la présence de moins de 5 % de blastes à l'aspiration (Arber, Döhner). Un traitement de consolidation est généralement administré après la rémission clinique et hématologique de la maladie, dans le but de prévenir une récidive (NCCN 2021). Dépendamment du risque de récidive de la LMA, le traitement de consolidation peut reposer sur l'administration en milieu hospitalier ou en clinique externe d'au plus quatre cycles de cytarabine à haute dose (high-dose ara-C, HiDAC) ou sur une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH). Le HiDAC est administré habituellement aux patients présentant un risque cytogénétique favorable. Le nombre de cycles administrés dépendra de l'âge, des comorbidités et du risque cytogénétique du patient. Le recours à une GCSH peut être une option de traitement de consolidation chez les patients admissibles qui présentent un risque cytogénétique intermédiaire ou élevé de récidive de la LMA, telles les LMA-t et les LMA-CM.

Il est à noter que l'âge avancé ou la présence de comorbidités font que plusieurs patients atteints de LMA ne sont pas admissibles à une CT intensive en raison de ses effets secondaires potentiels non négligeables. Au Québec, l'azacitidine, agent hypométhylant de faible intensité, est généralement le traitement le plus utilisé chez ces personnes.

#### Besoin de santé

Les patients atteints d'une LMA-t ou d'une LMA-CM répondent généralement moins bien aux CT intensives, notamment en raison de leur âge avancé et de leur risque cytogénétique élevé, lié souvent à la présence de la mutation TP53. Ils présentent donc un pronostic défavorable comparativement aux LMA de novo. En l'absence de rémission, une GCSH est improbable, ce qui prive les patients d'un traitement potentiellement curatif. Un besoin de santé est présent chez les patients atteints d'une LMA-t ou LMA-CM pour des traitements dotés d'un profil d'innocuité qui préserve le statut fonctionnel, afin qu'une GCSH puisse être envisagée après l'obtention d'une rémission et ainsi réduire la mortalité précoce.

### Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude 301 (Lancet 2018 et 2021, Kolitz 2020, Lin 2021) est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude 301 est un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et sans insu, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du Vyxeos<sup>MC</sup> à celles de l'association daunorubicine/cytarabine. Elle a été réalisée sur 309 patients ayant eu un diagnostic de LMA-t ou de LMA-CM selon les critères de l'OMS. Pour être admis, les patients devaient être âgés de 60 à 75 ans et présenter un statut de performance selon l'ECOG de 0 à 2. La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon l'âge et les soustypes de LMA. Les patients ont été répartis en deux groupes pour recevoir :

- Vyxeos<sup>MC</sup>
  - Première induction :
    - Cytarabine à une dose de 100 unités/m2 I.V. aux jours 1, 3 et 5;
    - Daunorubicine à une dose de 44 unités/m² I.V. aux jours 1, 3 et 5.
    - Deuxième induction (si moelle osseuse non hypoplasique au jour 14) :
      - Cytarabine à une dose de 100 unités/m2 I.V. aux jours 1 et 3;
      - Daunorubicine à une dose de 44 unités/m² I.V. aux jours 1 et 3.
  - Consolidation (1 à 2 cycles): 65 unités/m² I.V. aux jours 1 et 3.
    - Cytarabine à une dose de 65 unités/m² I.V. aux jours 1 et 3;
    - Daunorubicine à une dose de 29 unités/m² I.V. aux jours 1 et 3.
- Contrôle
  - Première induction : protocole 7+3
    - Cytarabine 100 mg/m²/jour en perfusion continue I.V. du jour 1 à 7;
    - Daunorubicine 60 mg/m<sup>2</sup> I.V. aux jours 1, 2 et 3.
  - Deuxième induction : protocole 5+2
    - Cytarabine 100 mg/m2 en perfusion continue I.V. du jour 1 à 5;
    - Daunorubicine 60 mg/m<sup>2</sup> I.V. aux jours 1 et 2.
  - Consolidation (1 à 2 cycles) : protocole 5+2

La décision d'effectuer ou non une GCSH revenait l'investigateur. Le crossover n'était pas permis.

Le paramètre d'évaluation principal de l'étude est la survie globale (SG). Afin de contrôler l'inflation du risque d'erreur de type 1 (alpha), certains paramètres ont été testés selon la séquence hiérarchisée suivante pour un seuil de signification unilatérale de 0,025 : la SG, la rémission complète (RC) et le taux de rémission composite qui inclut la RC et la RC avec récupération hématologique incomplète (RCi)

(RC+RCi). Les principaux résultats, obtenus sur la population en intention de traiter, après un suivi médian de 20,7 mois, sont présentés dans le tableau suivant.

## Principaux paramètres d'évaluation après un suivi médian de 20,7 mois (Lancet 2018)

Paramètres d'évaluation	Vyxeos <sup>мс</sup> (n = 153)	Contrôle <sup>a</sup> (n = 156)	RRI (IC95 %) valeur p unilatérale
Survie médiane globale	9,56 mois	5,95 mois	0,69 (0,53 à 0,90) p = 0,003 <sup>b</sup>
Taux de rémission complète (RC) <sup>c</sup>	37,3 %	25,6 %	p = 0,020 <sup>b</sup>
RC + RCi <sup>d</sup>	47,7 %	33,3 %	p = 0,008 <sup>b</sup>
Survie médiane sans événement	2,53 mois	1,31 mois	0,74 (0,58 à 0,96) p = 0,011 <sup>e</sup>
Taux de GCSH <sup>f</sup>	34 %	25 %	p = 0,098 <sup>e</sup>
Survie médiane globale après la greffe <sup>g</sup>	Non atteinte	10,25 mois	0,46 (0,24 à 0,89) p = 0,009 <sup>e</sup>

GCSH: Greffe de cellules souches hématopoïétiques; IC95 %: Intervalle de confiance à 95 %; RC: Rémission complète; RCi: Rémission complète avec récupération hématologique incomplète; RRI: Rapport des risques instantanés.

- a Le contrôle consiste en une association daunorubicine/cytarabine selon le protocole 7+3 en première induction et 5+2 en deuxième induction et en consolidation.
- b Le résultat est statistiquement significatif, selon la séquence hiérarchisée prédéfinie des analyses.
- c Pourcentage de patients qui ont une RC selon les critères modifiés de l'International Working Group (IWG) (Cheson 2003).
- d Pourcentage de patients qui ont une RC ou une RCi selon les critères modifiés de l'IWG (Cheson).
- e L'analyse statistique est exploratoire, car ce paramètre ne faisait pas partie de la séquence hiérarchisée des analyses.
- f Exprimé en pourcentage de patients ayant eu une GSCH.
- g Analyse effectuée sur 52 patients du groupe Vyxeos<sup>MC</sup> et chez 39 sujets du groupe contrôle.

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

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique.
- Les risques de biais de sélection, de performance et d'attrition sont considérés comme faibles.
- Le devis ouvert de l'étude constitue une limite. En l'absence d'une évaluation à l'aveugle, il y a un risque de biais de détection pour les paramètres subjectifs. Toutefois, en raison notamment des différents calendriers d'administration, l'insu aurait été difficile à maintenir.
- L'étude inclut un nombre suffisant de sujets selon le plan statistique préétabli, la répartition aléatoire a été réalisée adéquatement et une stratification a été effectuée selon des éléments jugés pertinents.
- La SG est un paramètre d'évaluation principal pertinent qui est celui privilégié en LMA. En effet, il permet de bien caractériser les bénéfices potentiels du nouveau traitement dans cette pathologie.
- Le plan statistique est bien détaillé et jugé adéquat pour apprécier tous les paramètres d'évaluation considérés comme cliniquement importants.

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

Pour la première et deuxième induction, les protocoles 7+3 et 5+2 sont respectivement des comparateurs de choix, puisque ce sont les thérapies administrées en contexte québécois en LMA-t et en LMA-CM. Toutefois, le protocole 5+2 n'est pas un traitement utilisé en consolidation au Québec. Il s'agirait plutôt du HiDAC. Toutefois, aucune étude n'a été répertoriée comparant ce protocole au HiDAC. Les experts consultés sont d'avis que l'effet sur les résultats est minimal, autant

- sur l'efficacité que sur l'innocuité, puisque le traitement de consolidation utilisé dans l'étude demeure une association avec de la cytarabine, même si cette dernière n'est pas à haute dose.
- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont jugés adéquats. Bien que les sujets devaient être âgés de 60 à 75 ans pour faire partie de l'étude, les experts consultés ne s'attendent pas à ce que les patients de moins de 60 ans répondent différemment que ceux inclus dans l'étude.
- Les caractéristiques initiales des patients sont suffisamment détaillées. L'âge médian est de 67 ans dont environ 35 % sont âgés de 70 ans ou plus, 61,5 % sont des hommes, 61,5 % ont un statut de performance selon l'ECOG de 1, 43 % ont été exposés à des agents hypométhylants et 50,2 % ont un risque cytogénétique défavorable. Les sous-types de LMA inclus dans l'étude 301 correspondent à ceux visés par l'indication octroyée par Santé Canada et les pourcentages de chacun de ces sous-types reflètent ce que les experts consultés observent dans leur pratique clinique.
- En général, la population à l'étude est représentative de celle qui serait traitée au Québec.

# Survie globale et survie sans événement

Les résultats obtenus après un suivi médian de 20,7 mois démontrent que Vyxeos<sup>MC</sup> prolonge la SG de 3,61 mois comparativement au contrôle. Ce gain est statistiquement et cliniquement significatif. Une réduction de 31 % du risque de décès est observée. Une analyse de la SG selon l'âge favorise Vyxeos<sup>MC</sup> par rapport au comparateur, tant pour les patients de 60 à 69 ans (rapport des risques instantanés [RRI] de 0,68; intervalle de confiance à 95 % [IC95 %] de 0,49 à 0,95) que pour ceux de 70 à 75 ans (RRI de 0,55; IC95 % de 0,36 à 0,84). Vyxeos<sup>MC</sup> semble aussi prolonger la SG par rapport au contrôle dans la plupart des sous-types de LMA inclus dans l'étude, à l'exception, entre autres, du SMD avec exposition antérieure à des agents hypométhylants. Les experts consultés soulignent que dans ce sous-groupe, ces patients vont habituellement moins bien répondre aux thérapies en pratique. Une analyse subséquente, effectuée notamment dans ce sous-type de LMA, se révèle rassurante quant à l'efficacité de Vyxeos<sup>MC</sup> (Lin 2021). Les résultats sur la survie sans événement montrent une différence de 1,22 mois en faveur de Vyxeos<sup>MC</sup>; ce gain est jugé modeste. Il est à noter que l'analyse statistique de ce paramètre est exploratoire.

# Taux de rémission

La RC est de 37,3 % avec Vyxeos<sup>MC</sup> et de 25,6 %, avec le contrôle, alors que la RC+RCi est de 47,7 % et 33,3 %, respectivement. Selon la séquence hiérarchisée, les résultats de RC et de RC+RCi sont statistiquement significatifs. Le bénéfice de rémission complète est d'ailleurs jugé important par les cliniciens consultés.

## Taux de greffe

Il y a eu 34 % des patients qui ont eu une GCSH dans le groupe Vyxeos<sup>MC</sup> et 25 % dans le groupe contrôle. Chez les patients ayant eu une rémission, le taux de greffe est de 77 et 62 %, respectivement. Notons que, puisqu'au Québec, les patients âgés de plus de 70 ans ne sont pas greffés en raison de leur inadmissibilité, les pourcentages observés dans l'étude sont probablement surestimés par rapport à ce qui serait attendu en pratique québécoise. De plus, bien que l'analyse statistique sur ce paramètre soit exploratoire, les experts consultés sont d'avis qu'il est plausible de penser que Vyxeos<sup>MC</sup> amènerait plus de candidats admissibles à la GCSH, puisque le taux de RC+RCi est plus important avec ce traitement qu'avec le comparateur. Une analyse exploratoire montre que la SG depuis la GCSH semble plus longue avec Vyxeos<sup>MC</sup>, avec une médiane non atteinte dans le cas de ce dernier et de 10,25 mois dans le cas du contrôle. Une réduction de 54 % du risque de décès semble aussi être observée avec Vyxeos<sup>MC</sup>. Ces résultats pourraient s'expliquer par le pourcentage important de patients atteignant une maladie

résiduelle minimale négative avec Vyxeos<sup>MC</sup>, observé dans des preuves de contexte réel (Chiche 2021, Guolo 2020). Il est à noter qu'une analyse *post-hoc* suggère que, parmi les patients ayant atteint une RC ou RCi dans les deux groupes et ayant reçu une consolidation, Vyxeos<sup>MC</sup> semble réduire le risque de décès de 72 % par rapport au comparateur chez ceux ayant eu une GCSH; cette diminution est moins importante chez ceux non greffés (Kolitz 2020). Ces résultats doivent être interprétés avec prudence, en raison de la nature exploratoire de ces analyses.

#### Innocuité

Le taux d'effets indésirable de tous grades par patient-année est de 75,68 dans le groupe Vyxeos™ et 87,22 dans le groupe comparateur. Le calcul par patient-année permet de prendre en compte les différences de durée d'exposition au traitement (médiane de 62 jours contre 41 jours, respectivement). Les principaux effets indésirables de grade 3 ou plus sont la neutropénie (68,0 % contre 70,9 %), la pneumonie (19,6 % contre 14,6 %) et l'hypoxie (13,1 % contre 15,2 %). Le pourcentage de sujets ayant cessé le traitement en raison d'effets indésirables de tous grades est similaire entre les deux groupes (2 % contre 1,3 %). Pour les patients ayant eu une RC ou une RCi après la première induction, le temps médian avant la récupération de la neutropénie est de 35 jours avec Vyxeos<sup>MC</sup> et de 29 avec le contrôle. Quant à la thrombocytopénie, le temps médian de récupération est également plus long chez les patients ayant reçu Vyxeos<sup>MC</sup>, soit de 36,5 jours et 29 jours, respectivement. Cette tendance est aussi observée chez les patients recevant une deuxième induction. Ceci pourrait s'expliquer par une exposition plus longue au niveau de la moelle osseuse du Vyxeos™, ce qui provoquerait une toxicité médullaire plus prolongée. À la lumière de ces informations, l'INESSS juge que Vyxeos™ a un profil d'innocuité similaire au contrôle, mais avec des cytopénies plus prolongées. Cela semble entraîner plus de décès liés aux infections (7,2 % contre 2,6 %) et plus de saignements de tous grades (74,5 % contre 59,6 %) ou de grade 3 ou plus (11,8 contre 8,6%), mais pas plus d'infections de tous grades et de grade 3 ou plus. En pratique, selon les experts consultés, cette toxicité pourrait aussi se traduire par des hospitalisations prolongées ainsi que par un besoin augmenté de transfusion. L'INESSS est toutefois d'avis que les bénéfices associés au traitement surpassent les risques.

#### Mise à jour à 5 ans

Une mise à jour de l'étude 301 a été effectuée après un suivi médian d'environ 60 mois (Lancet 2021). Les résultats montrent que le gain sur la SG médiane se maintient. En effet, il est de 3,38 mois, avec un RRI de 0,70 (IC95 % de 0,55 à 0,91). Les résultats par sous-groupe d'âge sont aussi similaires à ce qui était observé à la première analyse. En ce qui a trait à la SG depuis la GCSH, en dépit d'un suivi prolongé, la médiane n'est toujours pas atteinte chez les patients ayant reçu Vyxeos<sup>MC</sup>. La probabilité de survie à trois et cinq ans après la greffe est de 56 et 52 %, respectivement, dans le groupe Vyxeos<sup>MC</sup>. Elle est de 29 % à trois ans dans le groupe comparateur, ce qui est semblable à ce qui est observé en pratique avec les traitements standards. Les courbes de Kaplan-Meier semblent montrer une rémission soutenue environ 24 mois après la greffe, et ce, dans les deux groupes. Il est important de souligner que Vyxeos<sup>MC</sup> semble doubler le nombre de patients qui atteindraient cette rémission soutenue. Bien que cette analyse soit exploratoire, les cliniciens consultés sont d'avis que ces résultats sont impressionnants, puisque cela signifie que Vyxeos<sup>MC</sup> améliorerait le pronostic d'une plus grande proportion de patients atteints d'une LMA-t ou d'une LMA-CM.

## Perspective du patient

Au cours de l'évaluation de Vyxeos<sup>™</sup>, l'INESSS a reçu une lettre de la Société de leucémie et lymphome du Canada.

Il s'agit d'un sondage distribué en ligne et rempli par 29 patients atteints de LMA (aucune précision n'est apportée sur le nombre de patients atteints d'une LMA-t et d'une LMA-CM. Ceux-ci étaient d'âge variable et tous vivaient au Canada, dont six au Québec. Parmi l'ensemble des répondants, quatre patients ont reçu Vyxeos<sup>MC</sup>. Certains ont reçu une CT intensive et plus de la moitié des sujets ont eu une GCSH.

Les patients décrivent l'impact de la maladie sur leur qualité de vie et leur niveau d'activités personnelles, sociales et professionnelles. Ils rapportent une grande détérioration de celles-ci après le diagnostic, notamment en raison de la fatigue importante et de la perte d'énergie causées par la maladie et ses traitements. Dès le diagnostic, il est nécessaire de commencer un traitement, ce qui bouleverse la vie du patient et de ses proches. La peur de la récidive représente une source d'anxiété majeure.

Les quatre patients qui ont reçu Vyxeos<sup>MC</sup> mentionnent qu'ils ont opté pour ce traitement, sur la recommandation de leur médecin et parfois en l'absence d'autres options, afin d'améliorer leurs chances de survie tout en bénéficiant d'un traitement ayant un profil d'innocuité tolérable. La toux, les éruptions cutanées (dont un cas grave), les nausées et vomissements, les saignements et la fatigue sont des effets indésirables rapportés par les répondants. Sur les quatre patients ayant reçu ce traitement, un s'est dit en accord avec l'affirmation selon laquelle ce traitement lui a procuré une amélioration de la qualité de vie, deux répondants étaient neutres et un répondant était en désaccord. Dans l'ensemble, deux patients ont mentionné que, comparativement aux autres traitements reçus, l'expérience était difficile avec Vyxeos<sup>MC</sup>; les deux autres répondants étaient neutres pour cet élément. Les patients témoignent par ailleurs de la grande qualité des soins reçus. Ils concluent à la nécessité de rendre disponibles des options de traitements supplémentaires qui amélioreraient la qualité de vie, notamment en diminuant la fatigue.

# Perspective du clinicien

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

Selon ces cliniciens, Vyxeos<sup>MC</sup> occuperait une grande place dans l'arsenal thérapeutique pour les patients admissibles à un traitement intensif de CT à visée curative. Cette thérapie deviendrait le premier choix de traitement envisagé par les cliniciens. De plus, pour ceux qui ne sont pas admissibles à une CT intensive, Vyxeos<sup>MC</sup> pourrait être une option intéressante. Il a été estimé qu'environ 10 % de ces patients recevraient Vyxeos<sup>MC</sup> s'il était remboursé. Il est à noter qu'il n'y a pas de donnée comparative de bonne qualité contre l'azacitidine, le traitement actuellement administré chez les personnes inadmissibles à un traitement intensif de CT à visée curative. Les cliniciens soulignent que pour ceux atteints d'une LMA CD33-positive ou avec mutation du gène *FMS tyrosine kinase 3* (FLT3), ils poursuivraient l'utilisation du protocole 7+3 en association avec le gemtuzumab ozogamicine ou la midostaurine, respectivement, puisqu'il n'y pas de donnée appuyant l'utilisation du Vyxeos<sup>MC</sup> dans ce contexte.

## Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de Vyxeos<sup>MC</sup> est reconnue pour le traitement de la leucémie myéloïde aigüe secondaire à un traitement (LMA-t) ou de la leucémie myéloïde aigüe avec caractéristiques myélodysplasiques (LMA-CM) nouvellement diagnostiquée.

## Motifs de la position unanime

- Les résultats de l'étude 301, jugée de bonne qualité méthodologique, permettent de reconnaître des bénéfices cliniques de Vyxeos<sup>MC</sup> comparativement à l'association daunorubicine/cytarabine en traitement d'induction et de consolidation de la LMA-t et de la LMA-CM. Selon les membres, bien que le protocole 5+2 et non le HiDAC, thérapie standard utilisée au Québec, ait été administré en traitement de consolidation dans cette étude, les bénéfices observés sont généralisables au contexte québécois.
- Ce traitement améliore de façon statistiquement et cliniquement significative la survie globale des patients ainsi que les taux de rémission par rapport au comparateur.
- Vyxeos<sup>MC</sup> semble donner l'opportunité de devenir candidat à une greffe, traitement à visée curative, à une plus grande proportion de patients par rapport au comparateur. La survie globale prolongée après la greffe semble aussi être prolongée avec cette thérapie permettant potentiellement une chance de guérison plus importante.
- Cette thérapie est associée à des cytopénies prolongées. Cependant, l'INESSS est d'avis que les bénéfices de ce traitement dépassent les risques.
- Vyxeos<sup>MC</sup> constitue donc une option thérapeutique pour le traitement de la LMA-t et de la LMA-CM nouvellement diagnostiquées, qui comblerait un besoin de santé chez cette population.

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

Le prix soumis d'une fiole de Vyxeos<sup>MC</sup> est de \$\inspec\$\$. Le coût d'acquisition est de \$\inspec\$\$ \$pour le premier cycle d'induction et de \$\inspec\$\$ \$pour le deuxième, si requis. Il peut ne pas y avoir de cycle de consolidation; toutefois, si une consolidation est administrée, elle ajoute des coûts de \$\inspec\$\$ \$par cycle (1 à 2 cycles). Ainsi, le coût total de traitement d'un patient varie de \$\inspec\$ à \$\inspec\$\$\$ \$. Ces coûts sont plus élevés que ceux de ses comparateurs, un traitement intensif de CT à visée curative (induction par le protocole 7+3 et consolidation par HiDAC : \$\inspec\$\$ à \$\inspec\$\$\$\$\$\$ \$) et l'azacitidine (\$\inspec\$\$\$\$\$\$\$\$\$\$\$\$ \$par cycle de 28 jours jusqu'à progression de la maladie). Les coûts sont calculés pour un patient d'une surface corporelle moyenne de 1,85 m² et les pertes en médicament sont considérées.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Celle-ci a notamment pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) de la Vyxeos™c comparativement au protocole 7+3 pour l'induction suivi du protocole 5+2 pour la consolidation pour le traitement de la LMA-t et LMA-CM. Cette analyse :

se base sur un modèle mixte, incluant un arbre de décision ainsi qu'un modèle de survie cloisonnée. L'arbre de décision comporte les états de santé suivants : rémission, rémission post-induction et progression de la maladie. Le modèle de survie se compose, quant à lui, de trois états de santé, soit la survie sans événement de la maladie, la survie après la progression de la maladie et le décès;

- porte sur un horizon temporel de 15 ans, représentant un horizon à vie pour la quasi-totalité des patients;
- s'appuie principalement sur les données d'efficacité et d'innocuité de l'étude 301. Les données de survie, séparées selon que le patient présente ou non une rémission et qu'il reçoit ou non une GCSH, sont extrapolées sur la durée de l'horizon temporel au moyen de distributions paramétriques à partir des données observées;
- retient des valeurs d'utilité estimées selon la méthode de l'arbitrage temporel. Des vignettes (ou des fiches descriptives) décrivant divers états de santé ont été présentées à des individus du Royaume-Uni pour évaluer leur préférence envers ceux-ci. Un décrément d'utilité est appliqué à chacun des traitements afin de tenir compte des conséquences des effets indésirables. De même, une valeur différente de décrément d'utilité est retenue selon que le patient est pris en charge à l'hôpital ou en clinique externe;
- est réalisée selon la perspective du système public de soins de santé et de services sociaux, dans laquelle sont inclus notamment les coûts d'acquisition des médicaments et de leur administration, du suivi médical, des hospitalisations, de la GCSH, de la prise en charge des effets indésirables, des traitements subséquents et des soins de fin de vie.

Selon le fabricant, en utilisant une approche probabiliste, le RCUI de Vyxeos<sup>MC</sup> est estimé en moyenne à \$\infty\$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné) comparativement au protocole 7+3 pour l'induction et au protocole 5+2 pour la consolidation. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 50 000 ou 100 000 \$/QALY gagné est respectivement de ou %. Selon les analyses de sensibilité déterministes effectuées, le RCUI pourrait varier de \$\infty\$ \(\frac{1}{2}\) \(\frac{1}{2}\) \(\frac{1}{2}\) QALY gagné.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est acceptable. De fait, il estime que les principaux facteurs de coût, tels que les GCSH ainsi que le comparateur pour le traitement d'induction (le protocole 7+3) sont adéquats. Cependant, le modèle aurait pu être simplifié à un modèle de survie partitionnée à trois états de santé, afin de conserver la robustesse statistique des données cliniques. De plus, des valeurs d'utilité similaires ont été données aux patients recevant un traitement intensif de CT à visée curative et à ceux recevant une CT non intensive. Cela représente des défis du point de vue de la validité externe de cette hypothèse, puisque non seulement la visée, mais aussi l'issue de ces traitements, sont différentes. Finalement, des éléments susceptibles d'affecter l'estimation du RCUI ont été relevés et les modifications suivantes ont été apportées :

- Traitements subséquents: Leur fréquence d'utilisation proposée par le fabricant prévoit que les patients dont la maladie est récidivante ou réfractaire recevront majoritairement ( %) un deuxième traitement intensif de CT à visée curative, une minorité seulement étant orientée vers une CT non intensive ( %) ou les meilleurs soins de soutien ( %). Or, les cliniciens consultés par l'INESSS indiquent qu'ils orientent plutôt leurs patients qui progressent vers une CT non intensive (60 %), en raison notamment de leur état de santé ou de leur volonté et de leur capacité à recevoir un autre traitement intensif. Les autres patients recevraient équitablement le traitement intensif de CT à visée curative et les meilleurs soins de soutien.
- Coûts: L'INESSS a ajusté divers paramètres du modèle en lien avec ceux-ci, en particulier les coûts de traitement et de GCSH. Aussi, le fabricant a retenu le protocole 5+2 comme CT de consolidation. Or, comme mentionné précédemment, au Québec, le HiDAC serait plutôt le protocole utilisé. Les experts considèrent qu'ils auraient une efficacité comparable. Les coûts du modèle ont été remplacés afin de les faire correspondre à la pratique clinique. Enfin, le fabricant considère qu'une

- proportion importante de patients seront pris en charge en clinique externe (70 % avec Vyxeos<sup>MC</sup> contre 40 % avec le HiDAC). Les experts consultés ont mentionné qu'ils ont une pratique établie avec ces agents à haute fréquence d'effets indésirables et qu'ils ne sont pas prêts à la modifier avant de se familiariser avec Vyxeos<sup>MC</sup>. Ainsi, l'INESSS a conservé une même valeur (40 %) pour les deux groupes.
- Taux de GCSH: Dans l'analyse du fabricant, la proportion de patients greffés est identique entre Vyxeos<sup>MC</sup> et le comparateur. S'il est vrai que l'analyse statistique évaluant ce taux est exploratoire dans l'étude 301, les experts consultés sont d'avis qu'il est plausible que Vyxeos entraine un taux de greffe plus élevé que le comparateur du fait que son usage permet à une plus grande proportion de patients d'obtenir une rémission. Ce dernier est un paramètre considéré comme incontournable par les cliniciens consultés pour pouvoir établir l'admissibilité des patients à une GCSH. En outre, selon l'INESSS, le gain de survie global observé dans l'étude 301 pourrait s'expliquer par la différence de proportion de patients greffés. Ainsi, l'INESSS a retenu les taux de greffe observés par patient ayant obtenu une rémission dans l'étude clinique (77 % pour Vyxeos<sup>MC</sup> et 62 % pour le comparateur).

L'INESSS a aussi relevé deux importantes limites du modèle proposé par le fabricant :

- Rémission soutenue après la greffe : Après une GCSH, les cliniciens mentionnent qu'en pratique, ils observent une guérison chez environ 20 à 30 % de leurs patients. Les analyses exploratoires issues de l'étude 301 de survie postgreffe semblent confirmer ces observations, puisque le traitement comparateur permet d'amener 25 à 30 % des patients en rémission soutenue à partir de 24 mois. Cette étude montre un taux d'environ 60 % dans le groupe Vyxeos<sup>MC</sup>. Contrairement à un modèle de guérison, le modèle proposé ne modélise pas le maintien d'une rémission durable suivant une GCSH chez les patients ayant reçu le Vyxeos<sup>MC</sup>. Ainsi, l'INESSS estime que le RCUI estimé est vraisemblablement surestimé, car les gains de survie à long terme attendus de Vyxeos<sup>MC</sup> ne sont pas adéquatement pris en compte.
- Age moyen des patients: La moyenne d'âge des patients au sein de l'analyse pharmacoéconomique est d'environ 68 ans. Ce dernier est présumé à partir de la population de l'étude 301, à savoir des patients de 60 à 75 ans. Notons toutefois que dans l'étude, environ 35 % des patients ont 70 ans ou plus. Or, il est rare que ces derniers soient greffés au Québec. Inversement, il est possible que des patients de moins de 60 ans se voient proposer Vyxeos<sup>MC</sup>. Ainsi, il est estimé que l'âge moyen des patients réellement traités est inférieur à celui de l'étude. L'INESSS estime qu'il est possible qu'une population plus jeune tire des bénéfices cliniques de Vyxeos<sup>MC</sup> sur une plus longue période de l'horizon temporel. Cela concerne en particulier les patients en rémission soutenue après une greffe, qui vivraient d'autant plus longtemps s'ils sont plus jeunes. Pour cette raison aussi, l'INESSS estime que le RCUI estimé est probablement surestimé.

# Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant Vyxeos<sup>™C</sup> au protocole 7+3 pour le traitement d'induction et de consolidation d'une LMA-t ou d'une LMA-CM nouvellement diagnostiquée

Perspective MSSS	ΔAVG	ΔQALY	ΔCoût (\$)	RCUI (\$/QALY gagné)		
FABRICANT						
SCÉNARIO DU FABRICANT						
INESSS						
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES <sup>a</sup>						
1. Traitements subséquents	1,54	0,92	73 712	80 166		
2. Coûts	1,54	0,92	91 558	99 470		
3. Taux de GCSH	1,85	1,10	87 103	79 143		
SCÉNARIO DE BASE						
1+2+3	1,85	1,10	105 522	95 794		
	La probabilité est de :					
Analyses de sensibilité probabilistes	0,2 % que le RCUI soit ≤ 50 000 \$/QALY gagné et					
	56,5 % qu'il	56,5 % qu'il soit ≤ 100 000 \$/QALY gagné.				

ΔAVG: Différence d'années de vie gagnées; ΔCoût: Différence de coût; ΔQALY: Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; GCSH: Greffe de cellules souches hématopoïétiques; LMA-t: Leucémie myéloïde aigüe liée à un traitement antérieur; LMA-CM: Leucémie myéloïde aigüe avec changements apparentés à une myélodysplasie; MSSS: Système public de soins de santé et de services sociaux; RCUI: Ratio coût-utilité incrémental.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, selon une approche déterministe, le RCUI généré est de 95 794 \$/QALY gagné. Rappelons que celui-ci pourrait être surestimé en raison des limites abordées précédemment. Selon une approche probabiliste, il serait de 96 202 \$/QALY gagné et la probabilité qu'il soit inférieur à 100 000 \$/QALY gagné serait de 57 %.

Notons que, selon les cliniciens consultés, en raison de ses bénéfices cliniques, Vyxeos™ pourrait constituer une nouvelle option thérapeutique pour des patients présentement inadmissibles à un traitement intensif de CT et pour lesquels un traitement à visée palliative, avec l'azacitidine, représente leur seule option. L'efficience de Vyxeos™ pour ce petit groupe de patients, estimé à 10 % des patients ayant une LMA-t ou une LMA-CM nouvellement diagnostiquée, ne peut être évaluée par l'INESSS, faute de données cliniques comparatives.

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

## Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire a été soumise par le fabricant visant l'inscription de Vyxeos™ sur la *Liste des médicaments − Établissements* pour le traitement de la LMA-t et de la LMA-CM nouvellement diagnostiquées. L'analyse repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

a D'autres modifications, de moindre importance, ont été apportées au scénario de base du fabricant.

# Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Population québécoise de plus de 18 ans	7 M	S. O.
Population québécoise	s. o.	8,7 M
Incidence des LMA (cas pour 100 000 personnes-années)		3,90
Proportion de LMA-t et LMA-CM	et %	25 % (combinées)
Proportion de patients inadmissibles à un inhibiteur du <i>FLT3</i>	S. O.	86,4 %
Proportion de patients admissibles à un traitement intensif de chimiothérapie	%	50 %
Proportion de patients inadmissibles à un traitement intensif de chimiothérapie et qui reçoivent de l'azacitidine	S. O.	20 %
Nombre de patients admissibles au traitement (sur 3 ans)	, et	44, 44 et 44
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché du médicament (sur 3 ans)	, et %	90 %, 100 % et 100 %
Provenance de ses parts de marché	Protocole 7+3	Protocole 7+3 et azacitidine, selon le marché
FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS		
Proportion de patients recevant		
1 cycle induction 2 cycles d'induction	% %	% %
0 cycle de consolidation 1 cycle de consolidation 2 cycles de consolidation	% % %	% % %
Coût moyen de traitement par patient avec		
Azacitidine	<u>s.</u> 0.	12 566 \$
Protocole 7+3	\$	2 398 \$
Vyxeos <sup>MC</sup>	\$	67 848 \$

FLT3: FMS tyrosine kinase 3; LMA: Leucémie myéloïde aigüe; LMA-t: Leucémie myéloïde aigüe liée à un traitement antérieur; LMA-CM: Leucémie myéloïde aigüe avec changements apparentés à une myélodysplasie; s. o.: Sans objet.

Selon le fabricant, le traitement de patients entraînerait un impact budgétaire net sur 3 ans de sur le budget des établissements de santé.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. En effet, l'approche épidémiologique, les principales références de même que les différentes hypothèses ont été jugées bien documentées et plausibles. Toutefois, il a apporté un ensemble de modifications sur certaines valeurs et celles présentées plus bas ont le plus d'effet sur les résultats :

Proportion de patients admissibles à un traitement intensif de CT: Le fabricant a proposé une estimation à partir d'une étude rétrospective réalisée entre 2008 et 2012 aux États-Unis. Or, selon les cliniciens consultés, la pratique dans ce pays est un peu différente de la réalité québécoise. En effet, un traitement intensif de CT serait proposé plus fréquemment aux patients. De plus, notons que cette étude porte sur toutes les LMA nouvellement diagnostiquées, qui touchent généralement des patients plus jeunes et plus traités par un traitement intensif de CT. Ainsi, ce taux élevé ne serait

- pas représentatif de celui observé dans la pratique au Québec, qui est plutôt d'environ 50 %. Cette estimation est plus faible que celle retenue par le fabricant, ce qui a pour conséquence de réduire le nombre de patients à traiter.
- Proportion de patients inadmissibles à un inhibiteur du *FLT3*: Actuellement, les patients nouvellement diagnostiqués présentant cette mutation sont traités par le protocole 7+3 en association avec de la midostaurine. Les cliniciens consultés indiquent qu'en l'absence de données montrant la supériorité de Vyxeos™ par rapport à cette association de traitements, leur pratique ne serait pas modifiée. Cette modification réduit le nombre de patients admissibles au traitement.
- Parts de marché du médicament : En raison des bénéfices cliniques démontrés de Vyxeos<sup>MC</sup> par rapport à l'association daunorubicine/cytarabine, les parts de marché attendues par le fabricant ont été jugées très faibles. Celles-ci ont été rehaussées afin de mieux tenir compte de ses bienfaits compte tenu du fait que les molécules sont similaires et de son adoption rapide par les cliniciens exerçant dans des centres spécialisés. Cette modification augmente l'estimation de l'impact budgétaire.
- Provenance de ses parts de marché: Selon les experts consultés, elles proviendraient majoritairement du protocole 7+3. Toutefois, environ 20 % des patients pour lesquels une CT non intensive est indiquée et qui reçoivent de l'azacitidine pourraient aussi bénéficier de Vyxeos™ en raison de sa meilleure balance bénéfice/risque par rapport au comparateur. Cette expansion présumée de marché augmente la population traitée attendue.

# Impacts budgétaires de l'inscription de Vyxeos™ sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement d'une LMA-t ou d'une LMA-CM nouvellement diagnostiquée (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements	2 985 319 \$	2 985 319 \$	2 985 319 \$	8 955 957 \$
Nombre de personnes	43	44	44	132
IMPACT NET				
Établissements	2 532 144 \$	2 808 627 \$	2 808 627 \$	8 149 398 \$
Analysas da sansihilitá	Sur 3 ans, coûts les	7 174 724 \$		
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les	14 787 864 \$		

LMA-t : Leucémie myéloïde aigüe liée à un traitement antérieur; LMA-CM : Leucémie myéloïde aigüe avec des changements apparentés à une myélodysplasie

- a Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une baisse des parts de marché à 90 % pour chaque année de l'analyse (90, 90 et 90 %) ainsi qu'une proportion de patients recevant l'azacitidine diminuée à 10 % (au lieu de 20 %).
- b Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une hausse de l'incidence des LMA secondaires à un traitement ou avec caractéristiques myélodysplasiques (44 %).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts d'environ 8,1 M\$ pourraient s'ajouter au budget des établissements de santé pour les trois premières années suivant l'inscription de Vyxeos™ pour le traitement d'une LMA-t ou d'une LMA-CM. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 131 patients seraient traités au cours de ces années.

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

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'inscrire Vyxeos<sup>MC</sup> sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le

traitement de la leucémie myéloïde aigüe secondaire à un traitement (LMA-t) ou de la leucémie myéloïde aigüe avec caractéristiques myélodysplasiques (LMA-CM).

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

# Motifs de la position unanime

- Vyxeos<sup>MC</sup> améliore de façon statistiquement et cliniquement significative la survie globale ainsi que le taux de rémission composite (qui inclut la rémission complète (RC) et la RC avec récupération hématologique incomplète) par rapport à l'association daunorubicine/cytarabine. Ce traitement semble aussi donner l'opportunité de devenir candidat à une greffe à une plus grande proportion de patients, par rapport au comparateur.
- Cette amélioration se fait toutefois au prix d'une toxicité médullaire plus importante.
- Vyxeos<sup>MC</sup> constitue une option thérapeutique pour le traitement de la LMA-t et de la LMA-CM chez les patients nouvellement diagnostiqués et comblerait un besoin de santé chez cette population.
- Vyxeos<sup>MC</sup> comporte des coûts d'acquisition additionnels importants. Cette nouvelle formulation liposomale, comportant les mêmes anciens agents chimiothérapeutiques que le standard de soin actuel, ne pourrait justifier ces coûts.
- Comparativement au protocole 7+3, suivi de HiDAC, le ratio coût-utilité incrémental de Vyxeos<sup>MC</sup> est jugé élevé, ce qui en fait une option non efficiente. Toutefois, l'hypothèse que celle-ci soit efficiente au regard des limites de la modélisation ne peut être exclue.
- Son remboursement engendrerait des coûts de l'ordre de 8,1 M\$ sur le budget des établissements au cours des 3 premières années, et ce, pour le traitement de 132 patients.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement de Vyxeos<sup>MC</sup> pour la LMA-t et la LMA-CM constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation était encadrée par une indication reconnue et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

# INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

À partir des analyses de l'INESSS, chaque réduction de 1 % du prix de Vyxeos<sup>MC</sup> diminue le RCUI de 624 \$/QALY gagné. L'impact budgétaire net sur trois ans diminue quant à lui de 86 167 \$.

#### PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et coll.** The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood 2016;127(20):2391-405.
- Brenner DR, Weir HK, Demers AA, et coll. Projected estimates of cancer in Canada in 2020. CMAJ 2020;192(9):E199-E205.
- Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, et coll. Revised recommendations of the International Working Group for diagnosis, standardization of response criteria, treatment outcomes, and reporting standards for therapeutic trials in acute myeloid leukemia. J Clin Oncol 2003;21(24):4642-9.
- Chiche E, Rahmé R, Bertoli S, et coll. Real-life experience with CPX-351 and impact on the outcome of high-risk AML patients: a multicentric French cohort. Blood Adv. 2021;5(1):176-84.
- **Döhner H, Estey E, Grimwade D, et coll.** Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood 2017;129(4):424-47.

- **Dores GM, Devesa SS, Curtis RE, et coll.** Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001-2007. Blood 2012;119(1):34-43.
- **Guolo F, Fianchi L, Minetto P, et coll.** CPX-351 treatment in secondary acute myeloblastic leukemia is effective and improves the feasibility of allogeneic stem cell transplantation: results of the Italian compassionate use program. Blood Cancer. 2020;10(10):96.
- **Higgins A, Shah MV.** Genetic and Genomic Landscape of Secondary and Therapy-Related Acute Myeloid Leukemia. Genes (Basel) 2020.11(7).
- **Hulegårdh E, Nilsson C, Lazarevic V, et coll.** Characterization and prognostic features of secondary acute myeloid leukemia in a population-based setting: A report from the Swedish Acute Leukemia Registry. American Journal of Hematology 2015;90(3):208-14.
- **Kayser S, Döhner K, Krauter J, et coll.** The impact of therapy-related acute myeloid leukemia (AML) on outcome in 2853 adult patients with newly diagnosed AML. Blood 2011;117(7):2137-45.
- Kolitz JE, Strickland SA, Cortes JE, et coll. Consolidation outcomes in CPX-351 versus cytarabine/daunorubicintreated older patients with high-risk/secondary acute myeloid leukemia. Leuk Lymphom. 2020;61(3):631-40.
- Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, et coll. CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) liposome for injection versus conventional cytarabine plus daunorubicin in older patients with newly diagnosed secondary acute myeloid leukemia. J Clin Oncol. 2018;36(26):2684-92.
- Lancet JE, Uy GL, Newell LF, et coll. CPX-351 versus 7+3 cytarabine and daunorubicin chemotherapy in older adults with newly diagnosed high-risk or secondary acute myeloid leukaemia: 5-year results of a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet 2021;8(7):E481-91.
- Lin TL, Rizzieri DA, Ryan DH, et coll. Older adults with newly diagnosed high-risk/secondary AML who achieved remission with CPX-351: phase 3 post hoc analyses. Blood Adv 2021;5(6):1719-28.
- McNerney ME, Godley LA, Le Beau MM. Therapy-related myeloid neoplasms: when genetics and environment collide. Nat Rev Cancer 2017;17(9):513-27.
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical practice guidelines in oncology –. 2021; Version 2.2021. Disponible à: https://www.nccn.org/professionals/physician\_gls/pdf/aml.pdf
- Østgård L.S.G., Medeiros BC, Sengeløv H, et coll. Epidemiology and clinical significance of secondary and therapyrelated acute myeloid leukemia: A national population-based cohort study. Journal of Clinical Oncology 2015;33(31):3641-9.
- Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, et coll. Genomic classification and prognosis in acute myeloid leukemia. N Engl J Med 2016; 374(23):2209-21.
- Roman E, Smith A, Appleton S, et coll. Myeloid malignancies in the real-world: Occurrence, progression and survival in the UK's population-based Haematological Malignancy Research Network 2004-15. Cancer Epidemiol 2016. 42:186-98.
- **Shysh AC, Nguyen LT, Guo M, et coll.** The incidence of acute myeloid leukemia in Calgary, Alberta, Canada: a retrospective cohort study. BCM Public Health 2017;18(1):94.
- **Uy GL, Newell LF, Lin T, et coll.** Long-term outcomes of allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients enrolled in CPX-351-301, a randomized phase 3 study of CPX 351 versus 7+3 in older adults with newly diagnosed, high-risk and/or secondary AML. Blood 2020;136(Supplement 1):44-45.

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.



Fabricant	Marque de commerce	Dénomination commune	Forme	Teneur	Recommandation	Listes/conditions/précisions
ABBVIE	Rinvoq	upadacitinib	Co. L.A.	15 mg	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
ABBVIE	Venclexta	vénétoclax	Co.	10 mg	Refus d'inscription	Liste des médicaments - Établissements Valeur thérapeutique Ne pas ajouter une indication reconnue en association avec la cytarabine
ABBVIE	Venclexta	vénétoclax	Co.	50 mg	Refus d'inscription	Liste des médicaments - Établissements Valeur thérapeutique Ne pas ajouter une indication reconnue en association avec la cytarabine
ABBVIE	Venclexta	vénétoclax	Co.	100 mg	Refus d'inscription	Liste des médicaments - Établissements Valeur thérapeutique Ne pas ajouter une indication reconnue en association avec la cytarabine
ABBVIE	Venclexta	vénétoclax	Co.	10 mg	Inscription - Avec conditions	Liste des médicaments - Établissements Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Ajouter une indication reconnue en association avec l'azacitidine
ABBVIE	Venclexta	vénétoclax	Co.	50 mg	Inscription - Avec conditions	Liste des médicaments - Établissements Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Ajouter une indication reconnue en association avec l'azacitidine
ABBVIE	Venclexta	vénétoclax	Co.	100 mg	Inscription - Avec conditions	Liste des médicaments - Établissements Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Ajouter une indication reconnue en association avec l'azacitidine
CELGENE	Vidaza	azacitidine	Pd. Inj. S.C.	100 mg	Transfert à la section régulière	Liste des médicaments - Établisssements
CELGENE	Abecma	idécabtagène vicleucel	Susp. Perf. I.V.	450 000 000 cellules CAR-T	Refus d'inscription	Liste des médicaments - Établisssements
DR REDDY'S	Azacitidine pour injection	azacitidine	Pd. Inj. S.C.	100 mg	Transfert à la section régulière	Liste des médicaments - Établisssements
GILEAD	Yescarta	axicabtagène ciloleucel	Susp. Perf. I.V.	≤ 200 000 000 cellules CAR-T	Modification d'une indication reconnue	Liste des médicaments - Établisssements Médicament d'exception





Fabricant	Marque de commerce	Dénomination commune	Forme	Teneur	Recommandation	Listes/conditions/précisions
JAZZ	Vyxeos	daunorubicine/cytarabine liposomale	Pd. Perf. I.V.	44 mg – 100 mg	Inscription - Avec conditions	Liste des médicaments - Établisssements Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
NATCO	Nat-Azacitidine	azacitidine	Pd. Inj. S.C.	100 mg	Transfert à la section régulière	Liste des médicaments - Établisssements
NOVARTIS	Kymriah	tisagenlecleucel	Susp. Perf. I.V.	60 000 000 à 600 000 000 cellules CAR-T	Modification d'une indication reconnue	Liste des médicaments - Établisssements Médicament d'exception
SUN PHARMA	. Ilumya	tildrakizumab	Sol. Inj. S. C. (ser)	100 mg/ml (1 ml)	Refus d'inscription	Listes des médicaments Valeur thérapeutique
VERTEX	Trikafta	élexacaftor/tézacaftor/ivacaftor et ivacaftor (emballage combiné)	Trousse	100 mg - 50 mg - 75 mg et 150 mg	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique