

VYXEOS^{MC}

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^{MC} 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

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

les 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^{MC} 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^{MC}, la membrane liposomale de ce dernier se dégrade, ce qui libère les deux agents chimiothérapeutiques dans l'espace intracellulaire. La daunorubicine, anthracycline à action antimétabolique et cytotoxique produite par la bactérie *Streptomyces coeruleorubidus*, 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^{MC} 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^{MC} 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

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).
--

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 récurrence (NCCN 2021). Dépendamment du risque de récurrence 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 récurrence 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.

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).

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, Koltz 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^{MC} 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 sous-types de LMA. Les patients ont été répartis en deux groupes pour recevoir :

- Vyxeos^{MC}
 - 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/m² 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/m² 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

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).

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 ^{MC} (n = 153)	Contrôle ^a (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 ^b
Taux de rémission complète (RC) ^c	37,3 %	25,6 %	p = 0,020 ^b
RC + RCi ^d	47,7 %	33,3 %	p = 0,008 ^b
Survie médiane sans événement	2,53 mois	1,31 mois	0,74 (0,58 à 0,96) p = 0,011 ^e
Taux de GCSH ^f	34 %	25 %	p = 0,098 ^e
Survie médiane globale après la greffe ^g	Non atteinte	10,25 mois	0,46 (0,24 à 0,89) p = 0,009 ^e

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 GCSH.

g Analyse effectuée sur 52 patients du groupe Vyxeos^{MC} 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

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).

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^{MC} 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^{MC} 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^{MC} 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^{MC} (Lin 2021). Les résultats sur la survie sans événement montrent une différence de 1,22 mois en faveur de Vyxeos^{MC}; 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^{MC} 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^{MC} 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^{MC} 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^{MC}, avec une médiane non atteinte dans le cas de ce dernier et de 10,25 mois dans le cas du

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).

contrôle. Une réduction de 54 % du risque de décès semble aussi être observée avec Vyxeos^{MC}. Ces résultats pourraient s'expliquer par le pourcentage important de patients atteignant une maladie résiduelle minimale négative avec Vyxeos^{MC}, 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^{MC} 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 indésirables de tous grades par patient-année est de 75,68 dans le groupe Vyxeos^{MC} 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^{MC} 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^{MC}, 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^{MC}, ce qui provoquerait une toxicité médullaire plus prolongée. À la lumière de ces informations, l'INESSS juge que Vyxeos^{MC} 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^{MC}. La probabilité de survie à trois et cinq ans après la greffe est de 56 et 52 %, respectivement, dans le groupe Vyxeos^{MC}. 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^{MC} 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^{MC} améliorerait le pronostic d'une plus grande proportion de patients atteints d'une LMA-t ou d'une LMA-CM.

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

Perspective du patient

Au cours de l'évaluation de Vyxeos^{MC}, 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^{MC}. 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 récurrence représente une source d'anxiété majeure.

Les quatre patients qui ont reçu Vyxeos^{MC} 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^{MC}; 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^{MC} 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^{MC} pourrait être une option intéressante. Il a été estimé qu'environ 10 % de ces patients recevraient Vyxeos^{MC} 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-positif 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 a pas de donnée appuyant l'utilisation du Vyxeos^{MC} dans ce contexte.

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

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de Vyxeos^{MC} 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^{MC} 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^{MC} 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^{MC} 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^{MC} est de ■■■ \$. Le coût d'acquisition est de ■■■ \$ pour le premier cycle d'induction et de ■■■ \$ 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 ■■■ \$ par cycle (1 à 2 cycles). Ainsi, le coût total de traitement d'un patient varie de ■■■ à ■■■ \$. 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 : ■■■ à ■■■ \$) et l'azacitidine (■■■ \$ 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^{MC} 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;

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).

- 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 décrétement d'utilité est appliqué à chacun des traitements afin de tenir compte des conséquences des effets indésirables. De même, une valeur différente de décrétement 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^{MC} est estimé en moyenne à ■ \$ 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 ■ à ■ \$/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

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).

proportion importante de patients seront pris en charge en clinique externe (70 % avec Vyxeos^{MC} 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^{MC}. 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^{MC} 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 entraîne 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^{MC} 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^{MC}. 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^{MC}. Ainsi, l'INESSS estime que le RCUI estimé est vraisemblablement surestimé, car les gains de survie à long terme attendus de Vyxeos^{MC} ne sont pas adéquatement pris en compte.
- Âge 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^{MC}. 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^{MC} 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.

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

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant Vyxeos^{MC} 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 ^a				
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
ANALYSES DE SENSIBILITÉ PROBABILISTES	La probabilité est de : 0,2 % que le RCUI soit ≤ 50 000 \$/QALY gagné et 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.

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

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^{MC} 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'efficacité de Vyxeos^{MC} 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^{MC} 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.

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

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Population québécoise 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 FLT3	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	s. o.	12 566 \$
Protocole 7+3	■ \$	2 398 \$
Vyxeos ^{MC}	■ \$	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

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).

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^{MC} 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^{MC} 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^{MC} en raison de sa meilleure balance bénéfique/risque par rapport au comparateur. Cette expansion présumée de marché augmente la population traitée attendue.

Impacts budgétaires de l'inscription de Vyxeos^{MC} 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 \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles ^a			7 174 724 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés ^b			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^{MC} 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^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements pour le*

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

traitement 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^{MC} 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^{MC} 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^{MC} 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^{MC} 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^{MC} 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^{MC} 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.

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).

- **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.
- **Kaysers 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/daunorubicin-treated 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](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 therapy-related 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.

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).