

## Recommandation en vue du remboursement

# Ivosidénib (Tibsovo)

**Indication :** En combinaison avec l'azacitidine dans le traitement de la leucémie aigüe myéloblastique (LAM) nouvellement diagnostiquée chez l'adulte présentant une mutation R132 du gène *IDH1* codant pour l'isocitrate déshydrogénase-1 et inadmissible à une chimiothérapie d'induction intensive.

**Promoteur :** Servier Canada

**Recommandation finale :** Rembourser sous réserve de conditions.

# Résumé

## Quelle est notre recommandation concernant le remboursement de Tibsovo?

Nous recommandons aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Tibsovo en combinaison avec l'azacitidine dans le traitement de la leucémie aigüe myéloblastique (LAM) nouvellement diagnostiquée présentant une mutation du gène *IDH1* en position R132 chez l'adulte inadmissible à une chimiothérapie d'induction intensive, sous réserve de certaines conditions.

## Quels sont les patients admissibles?

Tibsovo en combinaison avec l'azacitidine ne doit être remboursé que chez les adultes atteints de LAM nouvellement diagnostiquée présentant une mutation du gène *IDH1* en position R132 qui sont réputés être inadmissibles à une chimiothérapie d'induction intensive classique et âgés d'au moins 75 ans. De plus, les personnes admissibles doivent avoir un indice ECOG de 2, présenter un dysfonctionnement grave touchant le cœur, les poumons, les reins ou le foie, ou être atteintes de tout autre trouble comorbide jugé incompatible avec la chimiothérapie d'induction intensive.

## Quelles sont les conditions de remboursement?

Le traitement combiné à l'étude ne doit être remboursé que s'il est prescrit par une personne clinicienne possédant une expertise de la prise en charge de la LAM dans une clinique d'hématologie ou d'oncologie spécialisée, et le traitement doit être supervisé et administré dans un établissement doté d'une expertise de l'administration de traitements à action générale. De plus, le cout total du traitement par Tibsovo et l'azacitidine ne doit pas dépasser celui du traitement par le vénétoclax et l'azacitidine. Enfin, il doit être possible d'effectuer des tests de détection des mutations du gène *IDH1* en position R132.

## Pourquoi formulons-nous cette recommandation?

- Les données probantes issues d'un essai clinique montrent qu'un nombre plus élevé de patients vivent plus longtemps avec le traitement par Tibsovo en combinaison avec l'azacitidine qu'avec celui par le placebo en combinaison avec l'azacitidine.
- Le traitement par Tibsovo en combinaison avec l'azacitidine comble les besoins des patients, car il améliore la maîtrise de la maladie, prolonge la survie et constitue une option thérapeutique supplémentaire.

# Résumé

- À la lumière de notre évaluation des données d'économie de la santé, Tibsovo en combinaison avec l'azacitidine ne représente pas une bonne valeur pour le système de santé au prix courant accessible au public. Le Comité estime que les données probantes sont insuffisantes pour justifier le coût plus élevé de Tibsovo en combinaison avec l'azacitidine par rapport au vénétoclax en combinaison avec l'azacitidine.
- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, Tibsovo devrait coûter aux régimes d'assurance médicaments publics environ 21 millions de dollars sur les trois prochaines années. Toutefois, le véritable impact budgétaire dépendra de la proportion de patients présentant une mutation du gène *IDH1* à la position R132.
- Avant d'amorcer le traitement par Tibsovo en combinaison avec l'azacitidine, il faut déterminer le statut mutationnel du gène *IDH1* à la position R132 au moyen d'un test qui fait appel au séquençage de nouvelle génération (SNG) ou à l'amplification en chaîne par polymérase (PCR). À l'heure actuelle, ce type de test n'est pas réalisé systématiquement dans toutes les provinces et tous les territoires du Canada dans le cadre du diagnostic de la LAM. La mise en place des tests de détection des mutations du gène *IDH1* en position R132 pourrait avoir des répercussions importantes sur le système de santé.

## Autres renseignements

### Qu'est-ce que la leucémie aigüe myéloblastique?

La LAM est un cancer du sang et de la moelle osseuse qui entraîne une diminution du nombre de cellules sanguines matures. Il s'agit de l'une des formes de leucémie les plus agressives et elle est associée à un pronostic sombre. On s'attend à ce qu'environ 42 % des patients soient vivants un an après avoir reçu le diagnostic initial, cette proportion passant à 20 % après cinq ans. De plus, de 40 % à 50 % des patients ayant reçu un diagnostic récent de LAM ne sont pas admissibles à une chimiothérapie d'induction intensive. En 2022, environ 1 600 patients ont reçu un diagnostic de LAM au Canada.

### Besoins non comblés des patients atteints de leucémie aigüe myéloblastique

Un besoin est à combler en matière de traitements qui prolongent la vie, réduisent le nombre de transfusions, diminuent les symptômes et améliorent la qualité de vie des patients.

# Résumé

## **Combien coute Tibsovo?**

On s'attend à ce que le traitement par Tibsovo en combinaison avec l'azacitidine coute environ 23 827 \$ par cycle de 28 jours.

## Recommandation

Le Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (CEEP) recommande le remboursement de l'ivosidénib en combinaison avec l'azacitidine chez l'adulte ayant reçu un diagnostic récent de leucémie aigüe myéloblastique (LAM) présentant une mutation R132 du gène *IDH1* codant pour l'isocitrate déshydrogénase-1, inadmissible à une chimiothérapie d'induction intensive, sous réserve des conditions énoncées dans le [tableau 1](#).

## Justification

Un essai de phase III mené à double insu contre placebo (essai AGILE; N = 146) montre que le traitement par l'ivosidénib en combinaison avec l'azacitidine procure un bénéfice clinique ajouté chez les adultes atteints de LAM nouvellement diagnostiquée présentant une mutation du gène *IDH1* en position R132 qui sont réputés être inadmissibles à recevoir une chimiothérapie d'induction intensive. L'essai AGILE montre que comparativement au placebo en combinaison avec l'azacitidine, l'ivosidénib en combinaison avec l'azacitidine entraîne une amélioration statistiquement significative et d'importance clinique de la survie sans événement (SSE) (rapport des risques instantanés [RRI] = 0,33; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,16 à 0,69; P = 0,001 1) et de la survie globale (SG) (RRI = 0,44; IC à 95 % de 0,27 à 0,73; P = 0,000 5), la durée médiane du suivi étant de 15 mois. Le taux de SG à deux ans (durée médiane de suivi de 28,6 mois) est de 53,1 % (IC à 95 % de 40,4 à 64,2) pour l'ivosidénib en combinaison avec l'azacitidine et de 17,4 % (IC à 95 % de 8,9 à 28,2) pour le placebo en combinaison avec l'azacitidine. Le profil d'innocuité du traitement à l'étude est jugé maîtrisable, et la fréquence des événements indésirables apparus au traitement (EIAT) et des EIAT de grade 3 est semblable à celle du traitement par le placebo en combinaison avec l'azacitidine. Le CEEP se penche sur le risque d'allongement de l'intervalle QT et d'apparition du syndrome de différenciation associé au traitement par l'ivosidénib, et indique que les patients devraient faire l'objet d'une surveillance adéquate et qu'il se peut que des modifications posologiques soient nécessaires.

Les patients soulèvent le besoin d'options thérapeutiques qui améliorent la qualité de vie et la maîtrise de la maladie, prolongent la survie et offrent une option supplémentaire. Le CEEP conclut que le traitement par l'ivosidénib en combinaison avec l'azacitidine comble certains besoins des patients, car il améliore la maîtrise de la maladie, prolonge la survie et constitue une option thérapeutique supplémentaire. Aucune conclusion définitive concernant les effets du traitement à l'étude sur la qualité de vie liée à la santé (QVLS) n'a pu être formulée en raison de la diminution importante du nombre de patients pour fournir des évaluations de la QVLS au fil du temps et de la nature descriptive des analyses.

Les cliniciens experts mentionnent que le vénétoclax combiné à l'azacitidine constitue l'option thérapeutique la plus pertinente offerte actuellement à la population de patients visée par la demande de remboursement. Les données probantes issues des comparaisons de traitements indirectes (CTI) soumises par le promoteur ne suffisent pas à tirer une conclusion concernant l'efficacité relative de l'ivosidénib par rapport au vénétoclax, tous deux combinés à l'azacitidine.

Au prix soumis par le promoteur pour l'ivosidénib et aux prix accessibles au public pour tous les autres médicaments, l'ivosidénib combiné à l'azacitidine coûte plus cher que le vénétoclax combiné à l'azacitidine. Puisque l'on ne dispose pas de suffisamment de données probantes qui donnent à penser que l'ivosidénib combiné à l'azacitidine est plus efficace que le vénétoclax combiné à l'azacitidine, le coût total de la première combinaison ne doit pas dépasser celui de la seconde dans le traitement de la LAM nouvellement diagnostiquée présentant une mutation du gène *IDH1* en position R132 chez l'adulte inadmissible à une chimiothérapie d'induction intensive.

**Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification**

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
<b>Amorce du traitement</b>		
<p>1. Le traitement combiné par l'ivosidénib et l'azacitidine n'est remboursé que chez les adultes atteints de LAM nouvellement diagnostiquée présentant une mutation du gène <i>IDH1</i> en position R132 qui sont réputés être inadmissibles à une chimiothérapie d'induction intensive classique et répondent à au moins un des critères suivants :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1.1. âge <math>\geq</math> 75 ans;</li> <li>1.2. indice fonctionnel ECOG = 2;</li> <li>1.3. trouble cardiaque grave;</li> <li>1.4. trouble pulmonaire grave;</li> <li>1.5. clairance de la créatinine &lt; 45 ml/minute;</li> <li>1.6. taux de bilirubine &gt; 1,5 fois la LSN;</li> <li>1.7. tout autre trouble comorbide jugé incompatible avec la chimiothérapie d'induction intensive.</li> </ol>	<p>Les données probantes de l'essai AGILE montrent que le traitement combiné par l'ivosidénib et l'azacitidine procure un bénéfice clinique chez les patients présentant ces caractéristiques.</p>	<p>La mutation du gène <i>IDH1</i> en position R132 doit être confirmée chez les patients atteints de LAM. Cette mutation peut être détectée par un test génétique au moyen du SNG ou de la PCR. Le SNG est le test de référence utilisé actuellement pour la détection de mutations conductrices oncogènes associées à la LAM, dont celles du gène <i>IDH1</i>, tandis que le test par PCR peut être utilisé pour identifier les variants mononucléotidiques du codon R132 du gène <i>IDH1</i>.</p> <p>En cohérence avec les conseils de mise en œuvre concernant le vénétoclax en combinaison avec l'azacitidine, il serait acceptable de traiter par l'ivosidénib en combinaison avec l'azacitidine les patients présentant un indice fonctionnel ECOG &gt; 2, à la discrétion de la personne clinicienne traitante.</p>
<p>2. Les patients ne correspondent pas au cas de figure suivant :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2.1. traitement antérieur contre la LAM, à l'exception de ceux visant à stabiliser la maladie (comme l'hydroxyurée ou la leucaphérèse).</li> </ol>	<p>On ne dispose pas de données probantes étayant le bienfait du traitement combiné par l'ivosidénib et l'azacitidine chez les patients ayant déjà été traités, car ils étaient exclus de l'essai AGILE.</p>	—
<b>Arrêt</b>		
<p>3. Le traitement combiné par l'ivosidénib et l'azacitidine cesse dans les situations suivantes :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>3.1. progression de la maladie;</li> </ol>	<p>Il s'agit des critères utilisés dans l'essai AGILE pour savoir si le traitement doit être arrêté.</p> <p>Les cliniciens experts consultés dans</p>	—

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
3.2. apparition d'effets toxiques intolérables.	le cadre du présent examen indiquent que la progression de la maladie est démontrée soit par une augmentation du nombre de cellules blastiques dans la moelle osseuse selon les critères normalisés de l'International Working Group ou, si un prélèvement de moelle osseuse n'est pas réalisé, par une détérioration de la numération globulaire ou une augmentation du nombre de cellules blastiques circulantes.	
4. Chez le patient ne présentant aucun effet toxique inacceptable, il est recommandé de poursuivre le traitement pendant au moins six cycles.	Dans l'essai AGILE, les patients reçoivent au moins six cycles du traitement par l'ivosidénib en combinaison avec l'azacitidine.	—
<b>Prescription</b>		
5. Le traitement combiné par l'ivosidénib et l'azacitidine n'est prescrit que par une personne clinicienne possédant une expertise du diagnostic et de la prise en charge de la LAM dans une clinique d'hématologie ou d'oncologie spécialisée, et le traitement est supervisé et administré dans un établissement doté d'une expertise de l'administration de traitements à action générale.	Cette condition vise à s'assurer que le traitement n'est prescrit qu'aux personnes chez qui il est approprié et que les effets indésirables sont maîtrisés de façon optimale et rapide.	—
6. Le traitement par l'ivosidénib et l'azacitidine n'est remboursé que si les médicaments sont employés en combinaison.	Aucune donnée probante de l'essai AGILE ne vient appuyer l'efficacité et l'innocuité de l'ivosidénib utilisé seul.	—
<b>Prix</b>		
7. Le prix de l'ivosidénib en combinaison avec l'azacitidine est négocié de manière à ce que pour le régime d'assurance médicaments, le coût ne dépasse pas celui du vénétoclax en combinaison avec l'azacitidine dans le traitement de la LAM nouvellement diagnostiquée présentant une mutation du gène <i>IDH1</i> en position R132 chez l'adulte inadmissible à une chimiothérapie d'induction intensive.	En l'absence d'essais comparant directement l'ivosidénib en combinaison avec l'azacitidine et le vénétoclax en combinaison avec l'azacitidine et en raison des limites des données probantes indirectes soumises par le promoteur, on ne dispose pas de suffisamment de données probantes pour justifier le paiement d'un surcoût pour l'ivosidénib par rapport au vénétoclax lorsque ces médicaments sont utilisés en combinaison avec l'azacitidine.	—
<b>Faisabilité de l'adoption</b>		
8. La faisabilité organisationnelle d'effectuer les tests de détection des mutations R132 du gène <i>IDH</i> est examinée.	Un test de détection des mutations du gène <i>IDH1</i> en position R132 est requis pour déterminer l'admissibilité au traitement par l'ivosidénib en combinaison avec l'azacitidine. Les	—

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
	cliniciens experts indiquent que ce type de test n'est pas réalisé systématiquement dans toutes les provinces et tous les territoires du Canada dans le cadre du diagnostic de la LAM et que la mise en place de ces tests de détection dans les régions où ils ne sont pas effectués pourrait avoir des répercussions importantes sur le système de santé.	

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; LAM = leucémie aigüe myéloblastique; LSN = limite supérieure de la normale; PCR = amplification en chaîne par polymérase; SNG = séquençage de nouvelle génération

## Points de discussion

- Le CEEP délibère sur l'ivosidénib en combinaison avec l'azacitidine à la lumière des critères d'important besoin à combler décrits dans la section 9.3.1 des [Procédures relatives aux examens en vue du remboursement](#) (lien en anglais). La LAM est une maladie agressive qui touche principalement les personnes âgées et dont le pronostic est sombre. Les options thérapeutiques sont limitées pour les personnes qui ne sont pas admissibles à la chimiothérapie d'induction, et peu survivent cinq ans. La LAM avec mutation du gène *IDH1* est considérée comme étant une affection rare pour laquelle il n'existe à l'heure actuelle aucun accès à des options thérapeutiques ciblant ce gène. Les données probantes disponibles montrent que le traitement par l'ivosidénib en combinaison avec l'azacitidine entraîne une amélioration d'importance clinique de la SSE et de la SG; après une durée médiane de suivi de 28,6 mois, la SG médiane est de 29,3 mois pour l'ivosidénib en combinaison avec l'azacitidine et de 7,9 mois pour le placebo en combinaison avec l'azacitidine. Ces données probantes ont un degré de certitude modéré d'après une évaluation par l'approche GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*).
- Le CEEP se penche sur l'offre d'options thérapeutiques. D'après les commentaires des cliniciens experts, le vénétoclax en combinaison avec l'azacitidine constitue l'option thérapeutique la plus pertinente offerte actuellement à la population de patients visée par la demande de remboursement. Le Comité délibère sur les résultats des CTI soumises par le promoteur (une métaanalyse en réseau et trois comparaisons indirectes deux à deux ajustées) comparant l'ivosidénib combiné à l'azacitidine aux options thérapeutiques offertes actuellement (vénétoclax combiné à l'azacitidine, azacitidine, cytarabine à faible dose [LDAC], vénétoclax combiné à la LDAC). Les CTI soumises présentent plusieurs limites, notamment le petit nombre d'essais, l'hétérogénéité des devis d'études et des populations étudiées et l'imprécision des résultats des essais, qui présentent de vastes intervalles de crédibilité (ICr) et IC. En raison de ces limites, on ne peut tirer de conclusions définitives sur l'efficacité relative (c'est-à-dire SG, SSE, taux de rémission complète et nombre de transfusions) de l'ivosidénib par rapport au vénétoclax, en combinaison avec l'azacitidine dans les deux cas.



- Les groupes de défense des intérêts des patients et les cliniciens jugent que le taux d'indépendance transfusionnelle et le taux d'infection sont des critères d'évaluation pertinents, car ils peuvent avoir une incidence sur la qualité de vie. D'après l'évaluation par l'approche GRADE, le traitement par l'ivosidénib en combinaison avec l'azacitidine diminuerait le recours aux transfusions et serait associé à un taux d'infections moins élevé comparativement au traitement par le placebo en combinaison avec l'azacitidine. En raison des vastes IC, les évaluations par l'approche GRADE révèlent un degré de certitude faible des données relatives au taux d'indépendance transfusionnelle et un degré de certitude modéré de celles relatives au taux d'infection.
- Le CEEP aborde le profil d'innocuité de l'ivosidénib en combinaison avec l'azacitidine. D'après les données probantes de l'essai AGILE, la fréquence des EIAT, des EIAT de grade 3 et des EIAT entraînant l'arrêt du traitement est semblable entre les groupes de traitement. Dans le groupe recevant l'ivosidénib en combinaison avec l'azacitidine, les EIAT sont surtout attribuables à des toxicités hématologiques et gastro-intestinales. Le CEEP se penche sur le risque d'allongement de l'intervalle QT et d'apparition du syndrome de différenciation associé au traitement par l'ivosidénib, et indique que les patients devraient faire l'objet d'une surveillance adéquate et qu'il se peut que des modifications posologiques soient nécessaires. Dans l'ensemble, le CEEP partage l'avis des cliniciens experts selon lequel le profil d'innocuité de l'ivosidénib en combinaison avec l'azacitidine semble maîtrisable.
- Il se peut que les tests de détection des mutations du gène *IDH1* en position R132 ne soient pas réalisés systématiquement dans toutes les provinces et tous les territoires du Canada chez les personnes atteintes de LAM. Si le traitement par l'ivosidénib en combinaison avec l'azacitidine devait être remboursé, la fréquence des tests de détection pourrait augmenter dans certaines provinces et certains territoires, entraînant des coûts plus élevés pour le système de santé.

Pour connaître le contenu des sections Contexte, Sources d'information utilisées par le Comité, Points de vue des parties prenantes, Données probantes cliniques et Données probantes économiques, veuillez consulter la recommandation anglaise.

## Comité d'experts en examen du PPEA

### Membres du Comité

Les D<sup>s</sup> Maureen Trudeau (présidente), Phillip Blanchette, Kelvin Chan, Matthew Cheung, Michael Crump, Jennifer Fishman, Yoo-Joung Ko, Christian Kollmannsberger, Catherine Moltzan, Anca Prica, Adam Raymakers, Patricia Tang, Marianne Taylor et W. Dominika Wranik, MM. Daryl Bell et Terry Hawrysh, et M<sup>me</sup> Amy Peasgood.

**Date de la réunion :** Le 14 août 2024

**Absences :** Deux membres sont absents.

**Conflits d'intérêts :** Aucun.



**Canada's Drug Agency**  
**L'Agence des médicaments du Canada**  
Drugs, Health Technologies and Systems. Médicaments, technologies de la santé et systèmes.

ISSN : 2563-6596

**L'Agence des médicaments du Canada (CDA-AMC)** est une organisation pancanadienne de la santé. Créés et financés par les gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, nous sommes chargés d'améliorer la coordination, l'harmonisation et la valeur publique au sein du paysage des médicaments et des technologies de la santé au pays. Nous fournissons aux dirigeants des systèmes de santé des données probantes et des conseils indépendants pour les aider à prendre des décisions éclairées sur les médicaments, les technologies de la santé et les systèmes de santé, et nous collaborons avec des partenaires nationaux et internationaux afin de renforcer notre influence collective.

**Avis de non-responsabilité** : Bien que CDA-AMC ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité du contenu au moment de la publication, elle décline toute responsabilité à cet égard. L'utilisation de ces renseignements est soumise au présent avis et aux modalités d'utilisation disponibles au [cda-amc.ca/fr](http://cda-amc.ca/fr).

L'information que renferme le présent document est rendue accessible à titre informatif et éducatif seulement, et ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge d'un patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel dans un contexte de prise de décisions. Vous acceptez l'entière responsabilité de l'utilisation des renseignements et vous vous y fiez à vos propres risques.

CDA-AMC n'appuie ou ne promeut aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de CDA-AMC. L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (en activité sous le nom de CDA-AMC) et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au document.

Toute question ou demande d'information sur ce rapport peut être adressée à [demandes@cda-amc.ca](mailto:demandes@cda-amc.ca).