

## Recommandation en vue du remboursement

# Momélotinib (Ojjaara)

**Indication :** Dans la prise en charge de la splénomégalie ou des symptômes de maladie chez les adultes atteints de myélofibrose primitive associée à un risque intermédiaire ou élevé, et de la myélofibrose secondaire à une polycythémie vraie ou à une thrombocytémie essentielle, présentant une anémie modérée ou grave.

**Promoteur :** GlaxoSmithKline

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

# Résumé

## Quelle est la recommandation concernant le remboursement de Ojjaara?

L'Agence des médicaments du Canada (CDA-AMC) recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Ojjaara dans le traitement de la myélofibrose primitive associée à un risque intermédiaire ou élevé, et de la myélofibrose secondaire à une polycythémie vraie ou à une thrombocytémie essentielle chez l'adulte présentant une anémie modérée ou grave.

## Quels sont les patients admissibles?

Ojjaara ne doit être remboursé que dans le traitement de la splénomégalie ou des symptômes de maladie chez les adultes atteints de myélofibrose primitive associée à un risque intermédiaire ou élevé, ou encore de myélofibrose secondaire à une polycythémie vraie ou à une thrombocytémie essentielle, ayant une rate hypertrophiée palpable à l'examen physique et au moins 5 cm sous la cage thoracique, présentant une anémie modérée ou grave, et ayant un bon indice fonctionnel.

## Quelles sont les conditions de remboursement?

Ojjaara ne doit être remboursé que s'il est prescrit par une personne spécialiste du traitement de la myélofibrose et si son coût ne dépasse pas celui pour les régimes d'assurance médicaments de l'inhibiteur de Janus kinase (JAK) le moins cher remboursé dans le traitement de la myélofibrose chez l'adulte.

## Pourquoi CDA-AMC formule-t-elle cette recommandation?

- Selon les données probantes issues des essais cliniques SIMPLIFY-1 et MOMENTUM, Ojjaara diminue la dépendance aux transfusions et pourrait améliorer le taux de réponse splénique (TRS) et réduire les symptômes de la maladie par rapport au ruxolitinib et au danazol.
- À la lumière de l'évaluation menée par CDA-AMC sur les données d'économie de la santé, Ojjaara ne représente pas une bonne valeur pour le système de santé au prix courant accessible au public. Les données probantes sont insuffisantes pour justifier un coût plus élevé par rapport à l'inhibiteur de JAK le moins cher remboursé dans le traitement de la myélofibrose.
- Ojjaara répond à certains besoins des patients, puisqu'il réduirait les besoins de transfusion et l'ampleur des symptômes de la myélofibrose.

# Résumé

- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, Ojjaara devrait coûter aux régimes d'assurance médicaments publics environ 11 millions de dollars sur les trois prochaines années.

## Autres renseignements

### Qu'est-ce que la myélofibrose?

La myélofibrose est une affection rare, chronique et évolutive de la moelle osseuse caractérisée par une fibrose de la moelle osseuse, une aplasie médullaire, une inflammation généralisée et une splénomégalie. Elle apparaît sous forme de myélofibrose primitive ou secondaire à une thrombocythémie essentielle ou à une polycythémie vraie. Au Canada, on estime l'incidence de la myélofibrose primitive à 0,80 cas par 100 000 personnes-années, ce qui représente environ 200 nouveaux cas diagnostiqués chaque année.

### Besoins non comblés en contexte de myélofibrose

Les patients atteints de myélofibrose ont besoin de traitements qui entraînent une réponse durable, une meilleure prise en charge de l'anémie et qui ralentissent la progression de la maladie.

### Combien coûte Ojjaara?

Le traitement par Ojjaara devrait coûter environ 6 464 \$ par cycle de 28 jours, par personne.

## Recommandation

Le Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (CEEP) recommande le remboursement du momélotinib dans le traitement de la splénomégalie ou des symptômes de maladie chez les adultes atteints de myélofibrose primitive associée à un risque intermédiaire ou élevé, ou encore de myélofibrose secondaire à une polycythémie vraie ou à une thrombocytémie essentielle, présentant une anémie modérée ou grave, sous réserve des conditions énoncées au [tableau 1](#).

## Justification

Selon un essai clinique randomisé (ECR) de phase III mené à double insu contre un traitement actif (essai SIMPLIFY-1, N = 432) chez des patients atteints de myélofibrose n'ayant jamais reçu d'inhibiteur de Janus kinase (JAK), après 24 semaines de traitement, le momélotinib entraîne une augmentation du nombre de patients n'ayant plus besoin de transfusions par rapport au ruxolitinib (différence de 18,0 % des patients; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 9,0 % à 26,0 %). Dans un sous-groupe de patients de l'essai SIMPLIFY-1 présentant une anémie (taux d'hémoglobine < 100 g/l; n = 180), le taux d'indépendance par rapport aux transfusions était de 46,5 % chez les patients traités par le momélotinib et de 26,6 % chez les patients traités par le ruxolitinib, ce qui correspond à une différence de 20 % (IC à 95 % de 5 % à 34 %). Par ailleurs, selon un ECR de phase III mené à double insu contre un traitement actif (essai MOMENTUM, N = 195) chez des patients atteints de myélofibrose présentant une anémie (taux d'hémoglobine < 100 g/l) et ayant déjà reçu un inhibiteur de JAK, après 24 semaines de traitement, le momélotinib entraîne une augmentation du nombre de patients n'ayant plus besoin de transfusions par rapport au danazol (différence de 11,0 % des patients; IC à 95 % de -0,8 % à 22,8 %). De plus, d'après les données probantes de l'essai MOMENTUM, par rapport au traitement par le danazol, le traitement par le momélotinib entraînerait probablement une augmentation du taux de réponse splénique (TRS) (différence entre les traitements pour ce qui est de la proportion de patients y répondant de 19,4 %; IC à 95 % de 11,0 % à 27,8 %) et une diminution des symptômes de maladie d'après le score total des symptômes obtenu grâce au formulaire d'évaluation des symptômes de la myélofibrose (MFSAF, de l'anglais *Myelofibrosis Symptom Assessment Form*) (différence entre les traitements pour ce qui est de la proportion des patients y répondant de 15,67 %; IC à 95 % de 5,5 % à 25,8 %).

Dans leurs observations, les patients soulèvent le besoin de nouveaux traitements de la myélofibrose qui entraînent des effets secondaires peu fréquents et de faible intensité, améliorent la qualité de vie en réduisant le fardeau des symptômes de la maladie, ralentissent la progression de la maladie et réduisent le nombre de transfusions et la dépendance à ces dernières. Le momélotinib répond à certains de ces besoins, puisqu'il pourrait réduire les besoins de transfusion et atténuer les symptômes de la myélofibrose.

Si l'on se fie au prix indiqué par le promoteur pour le momélotinib et aux prix courants accessibles au public pour tous les comparateurs pertinents, le momélotinib coûte plus cher que certains comparateurs utilisés dans le traitement de la myélofibrose chez l'adulte. Étant donné les limites et l'incertitude associées à l'efficacité comparative d'un traitement de longue durée par le momélotinib et par les comparateurs

pertinents, les données probantes sont insuffisantes pour justifier un surcout par rapport à l'inhibiteur de JAK le moins cher remboursé dans le traitement de la myélofibrose chez l'adulte.

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

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
<b>Amorce du traitement</b>		
<p>1. Le momélotinib est remboursé chez les adultes ayant ou non déjà reçu un inhibiteur de JAK et atteints d'une myélofibrose primitive ou secondaire à une polycythémie vraie ou à une thrombocytémie essentielle, qui répondent à tous les critères suivants :</p> <p>1.1. risque intermédiaire-2 ou élevé selon le DIPSS ou risque intermédiaire-1 avec splénomégalie ou hépatomégalie symptomatique;</p> <p>1.2. rate hypertrophiée palpable d'au moins 5 cm;</p> <p>1.3. anémie modérée ou grave, soit un taux d'hémoglobine inférieur à 100 g/l.</p>	<p>Selon les données probantes des essais SIMPLIFY-1 et MOMENTUM, le traitement par le momélotinib procure un effet bénéfique par rapport au danazol et au ruxolitinib chez les adultes symptomatiques atteints de myélofibrose primitive associée à un risque intermédiaire-2 ou élevé ou de myélofibrose secondaire à une polycythémie vraie ou à une thrombocytémie essentielle, qui présentent une splénomégalie et une anémie. De plus, les patients admis à l'essai SIMPLIFY-1 n'avaient jamais reçu d'inhibiteur de JAK, et les patients admis à l'essai MOMENTUM devaient avoir reçu un inhibiteur de JAK pendant au moins 90 jours, ou pendant au moins 28 jours avec transfusion d'au moins 4 unités de globules rouges en 8 semaines, ou présenter des EI hématologiques de grade 3 ou 4. Par conséquent, les données probantes appuient le bénéfice du traitement par le momélotinib avec ou sans exposition aux inhibiteurs de JAK.</p>	<p>Pour évaluer le risque associé à la myélofibrose, l'essai SIMPLIFY-1 a utilisé le DIPSS et l'essai MOMENTUM, le DIPSS-plus. Par conséquent, il est possible d'utiliser l'un ou l'autre de ces systèmes d'évaluation du risque pour déterminer l'admissibilité des patients au traitement par le momélotinib.</p>
<p>2. Les patients présentent un bon indice fonctionnel.</p>	<p>Les participants aux essais SIMPLIFY-1 et MOMENTUM devaient avoir un indice fonctionnel ECOG compris entre 0 et 2.</p>	—
<b>Renouveau</b>		
<p>3. La réponse au traitement est évaluée tous les 3 à 6 mois.</p>	<p>La réponse au traitement a été démontrée après 24 semaines de traitement par le momélotinib lors des essais SIMPLIFY-1 et MOMENTUM.</p>	<p>Une réponse au traitement est un bénéfice clinique observé par le clinicien traitant. Il peut s'agir notamment d'une diminution des besoins de transfusion, d'une diminution du volume splénique ou d'une atténuation des symptômes de myélofibrose.</p>
<b>Arrêt du traitement</b>		
<p>4. Le traitement par le momélotinib est interrompu dans les cas suivants :</p> <p>4.1. aucune réponse confirmée après</p>	<p>Lors des essais SIMPLIFY-1 et MOMENTUM, le traitement par le momélotinib a été abandonné en raison d'une progression de la maladie, d'une</p>	—

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
6 mois de traitement; 4.2. progression de la maladie; 4.3. apparition d'évènements indésirables graves ou d'effets toxiques inacceptables.	progression splénique ou de l'apparition d'effets toxiques inacceptables.	
<b>Prescription</b>		
5. Le momélotinib est prescrit par un clinicien possédant une expertise dans le traitement et la prise en charge de la myélofibrose.	Cette condition vise à veiller à ce que le traitement soit prescrit aux personnes chez qui il est approprié et que les effets indésirables soient maîtrisés de façon optimale et rapide.	—
<b>Prix</b>		
3. Le prix du momélotinib est négocié de manière à ce que le cout du traitement pour les régimes d'assurance médicaments ne dépasse pas celui du traitement par l'inhibiteur de JAK le moins cher remboursé dans le traitement de la myélofibrose.	Les données probantes sont insuffisantes pour justifier un prix plus élevé pour le momélotinib que pour l'inhibiteur de JAK le moins cher remboursé dans l'indication à l'étude.	—

DIPSS = Dynamic International Prognostic Scoring System; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; JAK = Janus kinase

## Points de discussion

- Place dans l'arsenal thérapeutique** : La myélofibrose est une maladie grave pour laquelle il existe peu d'options thérapeutiques, dont les symptômes représentent un lourd fardeau et qui entraîne une utilisation importante de ressources. Dans l'ensemble, selon les données probantes, le momélotinib pourrait être une option de traitement de la myélofibrose, en particulier chez les patients pour qui l'anémie est le symptôme le plus gênant plutôt que la splénomégalie ou les symptômes généraux, ou pour qui le traitement par le ruxolitinib entraîne une anémie importante. Il n'est pas certain que le momélotinib procure un avantage en matière de TRS par rapport aux traitements existants ou qu'il permet une meilleure atténuation des symptômes par rapport au ruxolitinib chez les patients qui n'ont jamais reçu de traitement de la maladie. Par conséquent, on s'attend à ce que le choix entre le momélotinib et les autres traitements existants soit effectué en fonction des besoins thérapeutiques et de l'évaluation globale des symptômes des patients.
- Évaluation de la certitude des données probantes selon le système GRADE** : D'après l'évaluation selon le système GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) des données probantes sur l'efficacité, ces données ont un degré de certitude modéré ou élevé dans l'essai SIMPLIFY-1, très faible à modéré dans l'essai SIMPLIFY-2 et faible ou modéré dans l'essai MOMENTUM. Même si le taux d'indépendance par rapport aux transfusions était un critère d'évaluation secondaire de l'essai MOMENTUM qui n'a pas fait l'objet d'un ajustement pour tenir compte de la multiplicité des tests, l'ensemble des données probantes des trois ECR appuie

l'effet bénéfique du momélotinib par rapport au ruxolitinib, au meilleur traitement accessible et au danazol pour ce critère d'évaluation. Par ailleurs, dans l'essai MOMENTUM, dont les participants présentaient une anémie et devaient avoir reçu un inhibiteur de JAK, le momélotinib a probablement entraîné une diminution de la splénomégalie et une atténuation des symptômes de myélofibrose par rapport au danazol. Dans l'essai SIMPLIFY-1, dont les participants ne devaient pas avoir reçu d'inhibiteur de JAK, il n'y avait vraisemblablement pas de différence en matière de TRS entre les patients traités par le momélotinib et les patients traités par le ruxolitinib.

- **Degré de risque** : Le CEEP se penche sur les données probantes concernant les patients atteints d'une myélofibrose associée à un risque intermédiaire-1. Dans l'essai MOMENTUM, environ 5 % des patients des deux groupes de traitement appartiennent à cette catégorie. Dans l'essai SIMPLIFY-1, c'est le cas de 21 % des patients du groupe du momélotinib et 20 % des patients du groupe du ruxolitinib au début de l'essai; dans l'essai SIMPLIFY-2, on parle de 22 % des patients du groupe du momélotinib et de 31 % des patients du groupe du meilleur traitement accessible. De plus, les patients atteints d'une myélofibrose associée à un risque intermédiaire-1 devaient présenter une splénomégalie ou une hépatomégalie symptomatique pour pouvoir prendre part aux essais SIMPLIFY-1 et SIMPLIFY-2. En l'absence d'analyse par sous-groupe de risque, il est difficile de déterminer le bénéfice du traitement chez les patients atteints d'une myélofibrose associée à un risque intermédiaire-1; cependant, étant donné le bénéfice constaté en matière de diminution de la dépendance aux transfusions chez l'ensemble de la population des essais, il est jugé raisonnable d'envisager le recours au momélotinib chez les patients atteints d'une myélofibrose associée à un risque intermédiaire-1 qui présentent une anémie. Par ailleurs, les résultats des essais SIMPLIFY-1 et SIMPLIFY-2 ne portent pas à croire que le momélotinib procure un bénéfice supplémentaire pour ce qui est du TRS par rapport au ruxolitinib ou au meilleur traitement accessible.
- **Lacunes dans les données probantes** : L'absence de données probantes comparant le momélotinib au ruxolitinib en combinaison avec un agent stimulant l'érythropoïèse dans le traitement de la myélofibrose en présence d'anémie représente une lacune importante. Pour mémoire, l'emploi d'agents stimulant l'érythropoïèse était interdit dans les essais SIMPLIFY-1 et MOMENTUM, et dans l'essai SIMPLIFY-2, seulement 3,8 % des patients affectés aléatoirement au groupe recevant le meilleur traitement accessible ont reçu ce type d'agent.
- **Pertinence de l'essai SIMPLIFY-2** : Les participants à l'essai SIMPLIFY-2 ne devaient pas nécessairement présenter une anémie; cependant, leur taux moyen d'hémoglobine au départ était compris entre 94 et 95 g/l. Dans cet essai, le traitement par le momélotinib a probablement augmenté le nombre de patients n'ayant plus besoin de transfusions par rapport au meilleur traitement accessible; cependant, la pertinence clinique de cette augmentation est incertaine. De plus, par comparaison au meilleur traitement accessible, le momélotinib pourrait augmenter le nombre de patients répondant au traitement d'après le TRS, mais les données probantes sur l'effet du momélotinib sur le TRS sont très incertaines.
- **Données probantes sur le traitement de longue durée** : Le CEEP examine les données probantes sur le traitement de longue durée par le momélotinib d'après un essai de prolongation

des essais SIMPLIFY-1, SIMPLIFY-2 et MOMENTUM de longue durée effectué en mode ouvert. Les études portent à croire que le momélotinib a été durablement efficace au-delà de 24 semaines chez plus des deux tiers des patients, puisqu'il procurerait des avantages durables en matière d'indépendance par rapport aux transfusions, de réponse splénique et d'atténuation des symptômes; cependant, les données de la phase ouverte ne portaient que sur 24 semaines (soit 48 semaines de traitement au total), ce qui pourrait être insuffisant pour observer les résultats des principaux critères d'évaluation de l'innocuité et l'efficacité.

- **Survie et progression** : Il n'est pas possible de conclure que le traitement par le momélotinib ralentit la progression de la maladie chez les patients atteints de myélofibrose, ce qui est un paramètre important pour les patients. Même si la survie globale (SG) et la survie sans leucémie ont été évaluées lors de l'essai MOMENTUM, ces critères d'évaluation étaient exploratoires et ne portaient que sur des données allant jusqu'à la semaine 24 de traitement, une durée jugée insuffisante pour une évaluation rigoureuse. D'après les résultats accessibles, il n'existe aucune différence de SG entre d'une part le momélotinib et de l'autre le ruxolitinib (dans l'essai SIMPLIFY-1) ou le danazol (dans l'essai MOMENTUM).
- **Pertinence du fédératinib comme comparateur** : Le promoteur a soumis une demande d'écart pour exclure le fédératinib des comparateurs utilisés dans l'analyse pharmacoéconomique. Pour justifier cette exclusion, les raisons invoquées étaient le manque de données dans la documentation pour effectuer des comparaisons de traitements directes ou indirectes entre le fédératinib et le ruxolitinib, et l'absence de données probantes appuyant une différence d'efficacité entre ces deux traitements. Le promoteur affirme également que le fédératinib a un coût d'acquisition plus élevé que celui du ruxolitinib, et donc que son exclusion n'aura pas d'effet important sur l'analyse du rapport coût/efficacité. CDA-AMC a accepté cette demande et exclu le fédératinib de l'analyse économique. Par conséquent, on ne connaît pas le rapport coût/efficacité du momélotinib par rapport à celui du fédératinib, et les données probantes sont insuffisantes pour justifier un surcoût du momélotinib par rapport au fédératinib dans le traitement de la myélofibrose en présence d'une anémie.

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> Catherine Moltzan (présidente), Phillip Blanchette, Kelvin Chan, Matthew Cheung, Michael Crump, Jennifer Fishman, Jason Hart, Yoo-Joung Ko, Aly-Khan Lalani, Anca Prica, Adam Raymakers, Patricia Tang et Pierre Villeneuve, M<sup>mes</sup> Annette Cyr, Amy Peasgood et Danica Wasneym et M. Terry Hawrysh.



**Date de la réunion :** Le 13 novembre 2024

**Absences :** Aucune.

**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 chez 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).