

Recommandation de l'ACMTS sur le remboursement

# Luspatercept (Reblozyl)

**Indication** : Dans le traitement de l'anémie associée à une bêta-thalassémie chez l'adulte ayant besoin de transfusions de globules rouges.

**Promoteur** : Celgene, une filiale Bristol Myers Squibb

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

ISSN: 2563-6596

**Avis de non-responsabilité :** L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document 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 du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS – l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé – n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires ni de tout fournisseur d'information tiers.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la Loi sur le droit d'auteur du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

**Caviardage :** À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux lignes directrices sur la confidentialité relatives aux examens en vue du remboursement d'un médicament à l'ACMTS.

**L'ACMTS :** L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

**Financement :** L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

## Messages clés

- À la lumière des données cliniques, Reblozyl, si son coût est réduit, devrait être remboursé dans le traitement de l'anémie associée à une bêta-thalassémie chez l'adulte ayant besoin de transfusions sanguines régulières.
- Reblozyl n'est pas rentable au prix soumis, et pour qu'il le soit, il faudrait réduire son prix d'au moins 85 % à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ par année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ).
- On s'attend à ce que le coût de Reblozyl augmente pour atteindre au moins 33 415 422 \$ sur trois ans.
- Si le prix de Reblozyl n'est pas réduit à un point où il devient abordable pour les payeurs publics, cela pourrait retarder l'accès au seul traitement qui s'avère efficace pour réduire le besoin transfusionnel.

## Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement de Reblozyl?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Reblozyl dans le traitement de l'anémie associée à une bêta-thalassémie chez l'adulte ayant besoin de transfusions de globules rouges (GR) sous réserve de certaines conditions.

### Quelles sont les conditions de remboursement?

Reblozyl ne devrait être remboursé que s'il est prescrit par un hématologue et si son prix est réduit d'au moins 85 %.

### Quels sont les patients admissibles?

Reblozyl ne devrait être couvert que pour les adultes atteints de bêta-thalassémie qui ont besoin de transfusions sanguines régulières.

### Pourquoi l'ACMTS formule-t-elle cette recommandation?

Les données probantes issues d'un essai clinique montrent que Reblozyl a réduit le besoin transfusionnel d'au moins 33 % sur une période de 12 semaines. Au prix soumis, le médicament n'est pas rentable et coûtera 33 415 422 \$ sur 3 ans.

### Qu'est-ce que l'anémie associée à une bêta-thalassémie et dépendante de transfusions de globules rouges?

La bêta-thalassémie est un trouble sanguin héréditaire qui réduit la quantité d'hémoglobine produite. Les patients atteints de bêta-thalassémie finissent parfois par présenter une atteinte organique, une hypertension pulmonaire, et ont souvent besoin de transfusions sanguines tout au long de leur vie.

### Qu'est-ce que Reblozyl?

Reblozyl (luspatercept) est une protéine de fusion recombinante qui favorise le processus de croissance des globules rouges. Santé Canada a autorisé sa mise en marché dans le traitement de l'adulte atteint d'une anémie dépendante de transfusions de GR et associée à une bêta-thalassémie. Reblozyl est administré par injection une fois toutes les 3 semaines.

## **Combien coute-t-il?**

Le traitement par Reblozyl devrait coûter entre 113 828 \$ et 151 771 \$ par patient et par année, selon la posologie.

## **Quels sont les autres traitements offerts dans le traitement de l'anémie associée à une bêta-thalassémie et dépendante de transfusions de globules rouges?**

Le seul autre traitement offert est la transfusion sanguine, qui est utilisée en combinaison avec des chélateurs du fer (déférasirox, déféripnone et mésylate de déféroxamine) pour traiter la surcharge en fer provoquée par les transfusions. Mais même avec la prise de Reblozyl, les patients peuvent encore avoir besoin de ces traitements.

## **Besoins non comblés dans le traitement de l'anémie associée à une bêta-thalassémie et dépendante de transfusions de globules rouges**

Il est nécessaire d'accroître le nombre de traitements plus tolérables qui réduisent le fardeau thérapeutique chez les patients atteints de bêta-thalassémie.

## **Combien coûtent les autres traitements?**

Le coût annuel d'un traitement de chélation du fer varie de 4 524 \$ à 87 272 \$ par patient.

## Recommandation

Le Comité canadien d'experts sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement du luspatercept dans le traitement de l'anémie associée à une bêta-thalassémie et dépendante de transfusions de GR chez l'adulte, sous réserve des conditions énumérées au tableau 1.

## Justification

Un essai clinique de phase III, à double insu, randomisé et comparatif contre placebo (BELIEVE, N = 336), mené chez des adultes atteints d'anémie associée à une bêta-thalassémie et dépendante de transfusions a montré que le traitement par le luspatercept, administré en plus d'un traitement symptomatique optimal (TSO), était associé à une réduction statistiquement et cliniquement significative du besoin transfusionnel comparativement au placebo. Dans l'étude BELIEVE, 21,4 % des patients dans le groupe du luspatercept ont obtenu une réponse érythroïde, qui selon la définition du protocole correspondait à une réduction d'au moins 33 % du besoin en transfusions de GR, accompagnée d'une baisse supérieure ou égale à 2 du nombre d'unités de GR pendant 12 semaines consécutives (de la semaine 13 à la semaine 24), comparativement à 4,5 % des patients dans le groupe du placebo ( $p < 0,0001$ ). De même, la proportion de patients qui ont obtenu une réponse érythroïde caractérisée par une réduction d'au moins 50 % du besoin transfusionnel, par rapport au départ, au cours de la même période était de 7,6 % dans le groupe du luspatercept et de 1,8 % dans celui du placebo ( $p < 0,05$ ). Les patients ont fait savoir à l'ACMTS qu'ils avaient besoin de traitements qui diminuent le fardeau et les effets indésirables associés aux transfusions, et qui améliorent la qualité de vie liée à la santé (QVLS). L'examen des données probantes révèle que le luspatercept répond au besoin concernant le fardeau transfusionnel, mais n'entraîne pas de différence quant aux mesures de la QVLS. Quant à l'effet du médicament sur l'atténuation des symptômes, il n'a pas été évalué.

Le prix du luspatercept soumis par le promoteur est de 2 189 \$ par flacon de 25 mg et de 6 567 \$ par flacon de 75 mg. La posologie recommandée dépend de la réponse au traitement; par conséquent, le coût quotidien moyen du traitement varie de 312,71 \$ à 416,95 \$, tandis que son coût annuel moyen se situe entre 113 828 \$ et 151 771 \$ par patient. L'ACMTS estime que le rapport coût/efficacité différentiel (RCED) du luspatercept comparativement au TSO est de 659 395 \$ par AVAQ, et que sa probabilité d'être rentable au prix soumis par le promoteur et pour un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ par AVAQ est de 0 %. Pour que le luspatercept soit rentable à ce seuil, il faudrait réduire son prix de 85 %. Des analyses de scénarios ont été effectuées afin d'évaluer le retentissement de l'incertitude liée aux effets cliniques du luspatercept (examen de la valeur prédictive du taux de ferritine sérique, de l'effet bénéfique du luspatercept sur la mortalité et de la durée de l'effet du médicament). Selon ces analyses, les RCED seraient supérieurs à 1 million de dollars par AVAQ.

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

Condition de remboursement	Justification
<b>Amorce du traitement</b>	
1. Adultes atteints d'anémie associée à une bêta-thalassémie et dépendante des transfusions.	Les résultats de l'étude BELIEVE montrent que le luspatercept est supérieur au placebo pour ce qui est de la réduction du besoin transfusionnel chez les adultes atteints d'anémie associée à une bêta-thalassémie et dépendante de transfusions de GR.
2. Les patients doivent recevoir des transfusions régulières, ce qui signifie qu'au cours des 24 semaines précédant le début du traitement par le luspatercept : <ul style="list-style-type: none"> <li>• ils doivent recevoir entre 6 et 20 unités de GR, et</li> <li>• ne pas passer plus de 35 jours sans recevoir de transfusions.</li> </ul>	Ces conditions sont basées sur les critères d'inclusion de l'étude BELIEVE.
<b>Renouveau</b>	
1. Les patients doivent faire l'objet d'une évaluation de la réponse au luspatercept tous les 6 mois. <ul style="list-style-type: none"> <li>• La réponse initiale est définie comme une réduction <math>\geq 33\%</math> du besoin transfusionnel (nombre d'unités de GR transfusées sur une période donnée). Elle doit être comparée au besoin initial de transfusions de GR, et mesurée au cours des 24 semaines précédant le début du traitement par le luspatercept.</li> <li>• À chaque évaluation subséquente, une réduction <math>\geq 33\%</math> du besoin transfusionnel par rapport au départ doit être maintenue.</li> </ul>	La brièveté de l'étude BELIEVE n'a pas permis de déterminer la durée du maintien de l'effet thérapeutique du luspatercept.  La définition de la réponse au traitement comme une réduction $\geq 33\%$ du besoin transfusionnel par rapport au départ est conforme à l'opinion des cliniciens experts et à la monographie de produit de Santé Canada. Cela correspond également au principal critère d'évaluation de l'étude BELIEVE.
<b>Arrêt</b>	
1. Le luspatercept doit être interrompu en l'absence de réponse après 9 semaines de traitement (administration de 3 doses) à la dose maximale. Une réponse est définie conformément à la condition de renouvellement 1.1.	L'arrêt du luspatercept après 9 semaines est conforme aux critères d'arrêt du traitement énoncés dans la monographie de produit de Santé Canada.
<b>Prescription</b>	
1. Le patient doit être traité par un hématologue ayant de l'expérience dans la prise en charge des patients atteints de bêta-thalassémie.	Il est important qu'un clinicien ayant de l'expérience et de l'expertise dans le traitement et la prise en charge de la bêta-thalassémie effectue un diagnostic précis afin de s'assurer de ne prescrire le luspatercept qu'aux patients à qui il convient et de veiller à ce que les patients reçoivent une surveillance et des soins optimaux.
2. La dose maximale de luspatercept ne doit pas dépasser 1,25 mg/kg (soit une dose totale de 120 mg) par injection.	Dans l'étude BELIEVE, les doses ont été augmentées par paliers jusqu'à un maximum de 1,25 mg/kg, et la dose totale maximale par injection ne devait pas dépasser 120 mg.

Condition de remboursement	Justification
<b>Prix</b>	
1. Une réduction du prix.	Selon les nouvelles analyses de l'ACMTS, le luspatercept administré en combinaison avec le TSO, comparativement au TSO seul, a un RCED de 659 395 \$ par AVAQ chez les patients atteints de bêta-thalassémie, et sa probabilité d'être rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ par AVAQ est de 0 %. Pour atteindre ce seuil, il faudrait réduire son prix d'au moins 85 %.

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité de vie; GR = globule rouge; RCED = rapport cout/efficacité différentiel; TSO = traitement symptomatique optimal

## Guide de mise en œuvre

1. L'accès régulier à un hématologue pour l'administration du luspatercept peut être limité pour certains patients. Il est possible de faire administrer le médicament par un professionnel de la santé dans d'autres types d'établissements, comme une pharmacie communautaire.

## Points de discussion

- Le CCEM reconnaît que le traitement de référence actuel de la bêta-thalassémie oblige le patient à se rendre dans un établissement médical toutes les 2 à 4 semaines pour y recevoir les transfusions de GR et les chélateurs du fer, et qu'il n'existe aucun autre traitement qui cible l'état sous-jacent de la maladie. Le luspatercept est le seul traitement approuvé dont l'effet sur la diminution du fardeau de la maladie est étayé par des données probantes.
- Le CCEM a discuté de la possibilité que les résultats de l'étude BELIEVE ne soient pas généralisables aux patients ayant reçu un diagnostic d'hémoglobinoïse S/bêta-thalassémie ou d'alpha-thalassémie, car ces patients ont été exclus de l'étude.
- Les événements thromboemboliques, l'hypertension, les événements indésirables hépatiques et rénaux, les douleurs osseuses et les néoplasmes ont été signalés comme des problèmes d'innocuité liés au luspatercept, et dans l'étude BELIEVE, ces événements se sont produits plus fréquemment dans le groupe du luspatercept que dans celui du placebo. Un clinicien expert fait remarquer que les patients présentant un risque accru de thrombose devraient faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement par le luspatercept.

## Contexte

Santé Canada a autorisé l'emploi du luspatercept dans le traitement de l'anémie associée à une bêta-thalassémie et dépendante de transfusions chez l'adulte. Le luspatercept est une protéine de fusion recombinante constituée de deux chaînes identiques, chacune composée d'une forme modifiée du domaine extracellulaire du récepteur de l'activine humaine de type IIB (ActRIIB) lié au domaine Fc de l'immunoglobuline G1 (IgG1) humaine. Le luspatercept est offert sous forme de poudre lyophilisée pour solution injectable par voie sous-cutanée en

deux formats : flacon de 25 mg et flacon de 75 mg. Santé Canada recommande d'administrer une dose initiale de luspatercept de 1 mg/kg, jusqu'à une dose maximale de 1,25 mg/kg, par injection sous-cutanée toutes les 3 semaines.

## Résumé des preuves

Pour émettre sa recommandation, le CCEM a examiné les renseignements suivants :

- une revue systématique comprenant un essai comparatif randomisé de phase III mené chez des adultes atteints d'anémie associée à une bêta-thalassémie et dépendante des transfusions;
- les points de vue de patients recueillis par des groupes de défense des intérêts des patients, dont la Thalassemia Foundation of Canada (TFC) et Canadian Organization for Rare Disorders (CORD);
- les commentaires de quatre cliniciens spécialistes expérimentés dans le diagnostic et le traitement de l'anémie associée à une bêta-thalassémie et dépendante des transfusions;
- une analyse du modèle pharmacoéconomique et du rapport soumis par le promoteur.

## Résumé des observations de patients

Deux groupes de défense des intérêts des patients, TFC et CORD, ont organisé des groupes de discussion et un sondage en ligne en vue de recueillir les commentaires des patients. Voici le résumé des principales observations recueillies :

- Les patients ont indiqué que les aspects les plus préoccupants de la thalassémie ou de son traitement sont les complications graves qui peuvent survenir, par exemple la surcharge en fer lorsqu'elle n'est pas traitée adéquatement par la chélation. Environ 30 % des patients ont rapporté avoir subi une complication grave ou ayant mis leur vie en danger résultant d'une splénomégalie. Parmi les autres complications vécues par les patients, mentionnons les lésions hépatiques (hépatite, fibrose), les infections, des problèmes de sensibilité ou de perte auditive et visuelle, ainsi que des effets psychologiques ou émotionnels comme l'anxiété, la dépression et les crises de panique.
- Les patients doivent recevoir des transfusions sanguines et des traitements de chélation pendant de longues périodes, et bon nombre d'entre eux sont traités pendant des décennies. Les transfusions sont chronophages, elles interfèrent avec les activités professionnelles et scolaires et imposent des contraintes qui empêchent de mener une vie sociale et familiale normale. Les traitements de chélation du fer coûtent cher, en plus de limiter la mobilité. D'ailleurs, avant le moment des transfusions, les patients éprouvent de la fatigue, une baisse d'énergie et de l'acuité mentale liées au faible taux d'hémoglobine. Cette situation impose des limites; aux enfants qui ne peuvent pas dormir chez des amis, aux adultes en ce qui concerne leur travail, leur vie sociale et leur qualité de vie globale, et aux familles en ce qui a trait aux voyages. Dans l'ensemble, les patients souhaitent une amélioration de la QVLS, une réduction des effets indésirables et une diminution du fardeau du traitement.

## Essais cliniques

La revue systématique de l'ACMTS porte sur un essai randomisé comparatif contre placebo de phase III, multicentrique et à double insu (BELIEVE, N = 336) évaluant l'efficacité et l'innocuité du luspatercept chez des adultes atteints d'anémie associée à une bêta-thalassémie et dépendante des transfusions. Cet essai comportait une période de sélection et de rodage de 12 semaines au cours de laquelle on a consigné les antécédents transfusionnels des patients au cours des 24 semaines précédentes. Après la phase de sélection et de rodage de 12 semaines, les patients admissibles ont été randomisés selon un rapport de 2:1 dans deux groupes, l'un recevant le luspatercept, l'autre recevant le placebo, tous deux en combinaison avec le TSO pendant 48 semaines. Ces traitements ont été administrés à double insu. Le TSO comprenait des transfusions de GR, des chélateurs du fer, des antibiotiques, des antiviraux et des antifongiques pouvant être combinés à un soutien nutritionnel au besoin.

Les patients ont reçu une dose initiale de 1 mg/kg du médicament à l'étude par injection sous-cutanée toutes les 3 semaines pendant 48 semaines. Durant cette période, les doses ont été augmentées par paliers jusqu'à un maximum de 1,25 mg/kg ou réduites en fonction de la réponse clinique. La dose totale maximale par injection ne devait pas dépasser 120 mg.

Dans l'ensemble, les caractéristiques initiales des participants à l'étude BELIEVE étaient réparties de manière équilibrée. L'âge moyen (écart type [ÉT]) était de 32,2 ans (ÉT : 10,67) dans le groupe du luspatercept et de 31,9 ans (ÉT : 9,89) dans celui du placebo. Les femmes représentaient 58,9 % des patients dans le groupe du luspatercept et 56,3 % dans celui du placebo. Le pourcentage de patients ayant arrêté l'étude était de 12,5 % dans le groupe du placebo et de 11,6 % dans celui du luspatercept.

Les principales limites étaient la levée possible de l'insu en raison d'un manque d'efficacité ou de la survenue d'effets indésirables, l'absence de données pour certains des critères d'évaluation (à savoir, la QVLS) et la durée inadéquate de l'essai pour démontrer le maintien à long terme de l'effet du traitement par le luspatercept.

## Critères d'évaluation

L'ACMTS établit les critères d'évaluation à priori dans le protocole de sa revue systématique. Le CCEM a examiné ceux qui suivent : réponse hématologique, QVLS et accumulation de fer.

### Réponse hématologique

La réponse hématologique a été évaluée par le fardeau des transfusions de GR, la fréquence des transfusions et les unités de GR.

Le principal critère d'évaluation de l'étude BELIEVE était la réponse érythroïde, définie par une réduction d'au moins 33 % du besoin transfusionnel (nombre d'unités de GR transfusées sur une période donnée) accompagnée d'une diminution d'au moins 2 unités de GR transfusées, par rapport au départ, durant la période de 12 semaines allant de la semaine 13 à la semaine 24. Les critères d'évaluation secondaires étaient la réponse érythroïde définie de la même manière, mais évaluée entre les semaines 37 et 48 (période fixe de 12 semaines), une réduction d'au moins 50 % du besoin transfusionnel et d'au moins 2 unités de GR transfusées entre les semaines 13 et 24 ainsi qu'entre les semaines 37 et 48 (périodes fixes de 12 semaines), et la variation moyenne par rapport au départ du fardeau imposé par les transfusions de GR entre les semaines 13 et 24.

### Qualité de vie liée à la santé (QVLS)

La QVLS a été évaluée en tant que variation moyenne par rapport au départ, à la semaine 24 et à la semaine 48 à l'aide des questionnaires SF-36 (Short Form 36 Health Survey) et TranQoL (Transfusion-dependent Quality of Life questionnaire).

Le questionnaire TranQoL est un questionnaire propre à la maladie qui examine la qualité de vie chez les adultes et les enfants atteints de thalassémie majeure en mettant l'accent sur les questions liées au besoin transfusionnel. Ce questionnaire évalue les 4 domaines suivants : la santé physique, la santé émotionnelle, le fonctionnement de la famille, et le fonctionnement scolaire ou professionnel. Le score total et les scores des domaines varient de 0 (pire) à 100 (meilleur). La cohérence interne, la fiabilité de test-retest et la représentativité de chacun des domaines du questionnaire étaient acceptables. Il a été déterminé que le questionnaire TranQoL pouvait détecter un changement d'importance sur le plan de la qualité de vie si les patients qui notaient un changement positif obtenaient une amélioration de 4,0 points (ÉT : 9,0) aux scores du questionnaire TranQoL, passant d'un score initial de 67,1 à un score de 71,1 points, une semaine plus tard ( $p = 0,008$ ). Aucune différence minimale d'importance clinique n'a été relevée dans la documentation pour ce qui est du questionnaire TranQoL chez des patients atteints de thalassémie dépendante des transfusions.

Le SF-36 est un questionnaire générique à 36 questions, rempli par les patients, qui attribue des scores sur une échelle de 0 à 100. Il est largement utilisé dans les essais cliniques et peut être appliqué à divers états pathologiques. Il explore huit domaines : le fonctionnement physique, les limitations dues à l'état physique, la douleur corporelle, l'état de santé général, la vitalité, le fonctionnement social, les limitations dues à l'état émotionnel et la santé mentale. On peut calculer un score pour chacun des huit domaines ou sous-échelles. Le SF-36 fournit également deux mesures sommaires de la santé physique (score de la composante physique) et mentale (score de la composante mentale) que l'on obtient par agrégation des scores des différentes échelles. Des scores globaux plus élevés sont associés à une meilleure qualité de vie. Les scores peuvent également être normalisés pour la population générale des États-Unis, avec un score moyen de 50. La documentation ne donne pas d'information quant à la validité et à la fiabilité de la version anglaise de l'échelle ni quant à son taux d'utilisation par les patients atteints de thalassémie dépendante des transfusions.

### Accumulation de fer

L'accumulation de fer, incluse dans l'examen de l'ACMTS, a été évaluée à l'aide de la concentration hépatique en fer (CHF) et de la concentration myocardique en fer (CMF) à partir des valeurs du T2\* à l'IRM. La CHF a été mesurée au début de l'étude, à 24 semaines et à 48 semaines. La CMF a été mesurée au début de l'étude et à 48 semaines.

### Efficacité

Dans l'étude BELIEVE, le résultat lié au principal critère d'évaluation de l'efficacité révèle qu'une proportion significativement plus élevée de patients dans le groupe du luspatercept que dans celui du placebo a obtenu une réduction d'au moins 33 % du besoin transfusionnel, par rapport au départ, pendant la période fixe de 12 semaines allant des semaines 13 à 24. Dans le groupe du luspatercept, 21,4 % des patients ont atteint le principal critère d'évaluation comparativement à 4,5 % dans le groupe du placebo (différence dans des proportions [IC à 95 %] de 17,0 [10,4 à 23,6];  $p < 0,0001$ ).

Au cours de la période de 12 semaines allant des semaines 37 à 48, 19,6 % des patients dans le groupe du luspatercept et 3,6 % dans celui du placebo ont obtenu une réponse érythroïde correspondant à une réduction d'au moins 33 % du besoin transfusionnel (défini par le nombre d'unités de GR transfusées sur une période donnée) par rapport au départ, et à une baisse d'au moins 2 unités transfusées (différence dans les proportions [IC à 95 %] de 16,1 [9,8 à 22,3];  $p < 0,0001$ ). La proportion de patients ayant obtenu une réponse érythroïde correspondant à une réduction d'au moins 50 % du besoin transfusionnel par rapport au départ, avec une baisse d'au moins 2 unités transfusées au cours de la période de 12 semaines allant des semaines 13 à 24 était de 7,6 % dans le groupe du luspatercept, et de 1,8 % dans celui du placebo (différence dans les proportions [IC à 95 %] de 5,8 [1,6 à 10,1];  $p = 0,0303$ ). Au cours de la période fixe de 12 semaines allant des semaines 37 à 48, la proportion de patients ayant obtenu une réponse érythroïde caractérisée par une réduction d'au moins 50 % du besoin transfusionnel par rapport au départ, associée à une diminution d'au moins 2 unités transfusées, était de 10,3 % dans le groupe du luspatercept et de 0,9 % dans celui du placebo (différence dans les proportions [IC à 95 %] de 9,4 [5,0 à 13,7];  $p = 0,0017$ ). Selon les cliniciens experts consultés par l'ACMTS, des réductions d'au moins un tiers ou la moitié du besoin transfusionnel sont d'importance clinique.

La QVLS, mesurée à l'aide des questionnaires TranQoL et SF-36, déborde du cadre de l'analyse statistique hiérarchique et a été considérée comme un élément probant complémentaire. Dans l'ensemble, le luspatercept ne montre pas d'effet bénéfique sur le plan de la QVLS par rapport au placebo.

L'accumulation de fer a été mesurée à partir de la CHF, de la CMF et du taux de ferritine sérique. Ces résultats ne faisant pas partie de l'analyse statistique hiérarchique, ils ont été considérés comme des éléments probants complémentaires. L'accumulation de fer correspondait à la variation par rapport aux valeurs de départ. Selon les cliniciens experts consultés par l'ACMTS, la CHF et la CMF représentent des indicateurs plus fiables de la surcharge en fer que les taux de ferritine sérique, qui fluctuent souvent de manière importante.

### Effets néfastes (innocuité)

Dans l'étude BELIEVE, 96,0 % des patients dans le groupe du luspatercept et 92,7 % dans celui du placebo ont signalé au moins un effet indésirable (EI). Dans le groupe du luspatercept, 4 % des patients ont présenté au moins un événement thromboembolique, et cette proportion était de 0,9 % dans le groupe du placebo. Les EI les plus courants dans les groupes du luspatercept et du placebo étaient respectivement les douleurs dorsales (27,4 % et 29,4 %), les infections des voies respiratoires supérieures (26,5 % et 33,0 %), les maux de tête (26,0 % et 23,9 %) et les douleurs osseuses (19,7 % et 8,3 %).

Dans l'étude BELIEVE, des effets indésirables graves (EIG) ont été rapportés par 15,2 % des patients dans le groupe du luspatercept et 5,5 % des patients dans le groupe du placebo. Les infections et les infestations ont été l'EIG signalé le plus souvent, à une fréquence de 5,8 % dans le groupe du luspatercept et de 2,8 % dans celui du placebo. La proportion de patients ayant arrêté le traitement en raison d'un EI était de 5,4 % dans le groupe du luspatercept et de 0,9 % dans celui du placebo.

Un patient est décédé dans chaque groupe.

## Cout et rapport cout/efficacité

Le luspatercept est offert en poudre au cout de 2 189 \$ par flacon de 25 mg et de 6 567 \$ par flacon de 75 mg. La posologie recommandée est de 1,0 à 1,25 mg/kg toutes les 3 semaines, ce qui représente un cout quotidien moyen du traitement de 312,71 \$ à 416,95 \$ par patient (ou de 113 828 \$ à 151 771 \$ par année).

Le promoteur a soumis une analyse cout/utilité comparant le luspatercept et le TSO (composé de transfusions de GR et de chélateurs du fer) au TSO seul, dans le cadre de la prise en charge de l'anémie associée à une bêta-thalassémie et dépendante des transfusions chez l'adulte. La population modélisée correspond à celle ciblée par l'indication de Santé Canada et la demande de remboursement. Le promoteur a présenté un modèle semi-markovien comprenant un arbre de décision allant jusqu'à 48 semaines, puis un modèle de Markov. L'arbre de décision indique si les patients sont considérés comme des sujets répondant au traitement par le luspatercept. Le modèle de Markov regroupe des états de santé mutuellement exclusifs basés sur le besoin transfusionnel (en l'absence de complications), des états de santé associés à des complications cardiaques, hépatiques et endocriniennes, et l'état de décès. Les transitions entre les états associés à des complications se fondent sur les rapports de risque liés aux taux de ferritine sérique et ils augmentent le risque de décès. Le modèle intègre la durée de vie du patient (70 ans).

Les principales limites suivantes ont été relevées :

- Les écarts dans les données disponibles pour les examens clinique et pharmacoéconomique réalisés par l'ACMTS ont compliqué la validation des intrants cliniques. Premièrement, la date de collecte des données du modèle pharmacoéconomique (juillet 2019) est différente de celle de l'examen clinique (mai 2018). Deuxièmement, la population modélisée se compose de sous-groupes de patients nord-américains et européens et non de l'ensemble de la population en intention de traiter, comme le prévoit l'examen clinique. Troisièmement, la définition de la réponse au luspatercept diffère entre le modèle et l'essai clinique BELIEVE (celle sur laquelle le modèle est basé).
- Certaines des hypothèses du promoteur sont entachées d'incertitude compte tenu du manque de données cliniques à long terme. Cette incertitude porte plus précisément sur la durée de la réponse au luspatercept, sur la valeur prédictive des mesures du taux de ferritine sérique et sur les hypothèses relatives aux retards d'administration des doses de luspatercept pouvant ou non se produire dans la pratique clinique.
- Dans l'essai clinique BELIEVE, la période d'évaluation est fixe, allant de la semaine 13 à la semaine 24, et non continue (c.-à-d. que le fardeau imposé par les transfusions de GR peut être réduit à tout moment) comme dans l'analyse du scénario de référence du promoteur.
- Les valeurs d'utilité auxquelles a eu recours le promoteur comportent également des incertitudes. Le promoteur a fourni différentes estimations fondées sur des sources publiées. Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS estiment que d'autres valeurs fournies par le promoteur représentent mieux les préférences des patients.

L'ACMTS a procédé à de nouvelles analyses pour tenter de résoudre plusieurs des principales limites du modèle du promoteur. Ces analyses prennent en compte des hypothèses plus prudentes concernant l'efficacité du luspatercept ainsi que le besoin transfusionnel chez les patients qui reçoivent un TSO après 48 semaines, d'autres estimations des valeurs d'utilité, l'évaluation de la l'ensemble de la population en intention de traiter, l'augmentation de l'intensité moyenne de la dose, le recours à des critères fixes de réponse et à la date de janvier 2019 pour la collecte des données de l'étude BELIEVE.

Dans le scénario de référence de l'ACMTS, le RCED est de 659 395 \$ par AVAQ comparativement au TSO. D'après les nouvelles analyses de l'ACMTS, la probabilité que le luspatercept soit rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ par AVAQ est de 0 %. Pour qu'il le soit à ce seuil, il serait nécessaire de réduire son prix d'au moins 85 %.

Les hypothèses entourant l'utilisation et les effets à long terme du luspatercept représentent un déterminant clé de l'analyse. Lorsqu'on évalue les conséquences d'une perte d'efficacité du traitement après 5 ans, le TSO domine le luspatercept (qui est associé à des coûts supérieurs et à un nombre inférieur d'AVAQ), et après 10 ans, le RCED du luspatercept passe à 1 352 159 \$ par AVAQ comparativement au TSO. Lorsqu'on fait abstraction de la valeur prédictive des taux de ferritine sérique, le RCED atteint 1 398 609 \$ par AVAQ. Et, lorsque l'on supprime le bénéfice procuré par le luspatercept sur le plan de la mortalité, il baisse à 1 198 773 \$ par AVAQ. Ces résultats mettent en lumière le retentissement de l'incertitude liée aux effets cliniques du luspatercept sur son rapport coût/efficacité.

## Membres du CCEM

Les D<sup>rs</sup> James Silvius (président), Ahmed Bayoumi, Sally Bean, Bruce Carleton, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Kerry Mansell, Danyaal Raza, Emily Reynen, Yvonne Shevchuk et Adil Virani, M<sup>me</sup> Heather Neville et MM. Bob Gagné et Allen Lefebvre

**Date de la réunion :** le 21 avril 2021

**Absences :** Trois membres sont absents.

**Conflits d'intérêts :** Aucun.