

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

Recommandation du Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS (finale)

LÉTERMOVIR (PREVYMIS — MERCK CANADA)

Indication : Prophylaxie de l'infection à cytomégalovirus

RECOMMANDATION

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement du létermovir en prophylaxie d'une infection à cytomégalovirus (CMV) chez les adultes séropositifs pour le CMV ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) allogénique [R+], si les conditions suivantes sont respectées :

Conditions

- Le patient est supervisé par des cliniciens qui possèdent de l'expérience dans la prise en charge de la GCSH.
- Le prix est réduit.

Gamme de produits : Recommandation de l'ACMTS sur le remboursement
 d'un médicament

Version : 1.0

Date de publication : Juin 2018

Longueur du rapport : 8 pages

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, par là, 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, 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.

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 *Common Drug Review Confidentiality Guidelines*.

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.

LÉTERMOVIR (PREVYMIS — MERCK CANADA)

Indication : Prophylaxie de l'infection à cytomégalovirus

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement du létermovir en prophylaxie d'une infection à cytomégalovirus (CMV) chez les adultes séropositifs pour le CMV ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) allogénique [R+], si les conditions suivantes sont respectées :

Conditions :

- Le patient est supervisé par des cliniciens qui possèdent de l'expérience dans la prise en charge de la GCSH.
- Le prix est réduit.

Motifs de la recommandation :

1. Dans un essai contrôlé randomisé (ECR) mené à double insu et contrôlé par placebo (l'étude P001, N = 570), le létermovir, utilisé comme stratégie de traitement prophylactique dans la prévention de l'infection à CMV chez les adultes séropositifs pour le CMV ayant reçu une GCSH allogénique [R+], a entraîné une réduction cliniquement et statistiquement significative du paramètre d'évaluation principal, l'infection à CMV cliniquement significative 24 semaines après la greffe.
2. La rentabilité du létermovir, utilisé comme stratégie de traitement prophylactique, comparativement à celle des soins habituels, est difficile à déterminer, car l'utilisation du létermovir dans la pratique et ses effets à long terme sur la mortalité sont incertains — ces effets n'ont pas pu être analysés adéquatement dans le modèle économique. En fonction du bénéfice de mortalité que l'on prête au létermovir, son rapport cout/efficacité peut aller de dominé (c.-à-d., il est plus coûteux et moins efficace) à un rapport cout/utilité différentiel (RCUD) de 19 339 \$ par année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) lorsqu'on le compare aux soins habituels. En raison de ces limites, le comité ne peut pas donner de directive sur le pourcentage de réduction du prix requis pour que le létermovir soit considéré comme une stratégie de traitement rentable. Une réduction du prix augmentera probablement la probabilité que le létermovir soit rentable pour tous les patients admissibles au traitement selon l'indication autorisée par Santé Canada.

À souligner :

- Des cliniciens experts ayant de l'expérience dans le traitement des patients subissant une GCSH ont indiqué que le létermovir sera probablement utilisé chez des patients dont le risque d'infection à CMV est considéré comme élevé. Selon les cliniciens experts, les patients présentant un risque élevé sont les suivants :
 - les receveurs d'une greffe de sang de cordon ombilical;
 - les receveurs d'une greffe haplo-identique;
 - les receveurs d'une greffe avec déplétion des lymphocytes T;
 - les receveurs d'une greffe ayant besoin de stéroïdes à forte dose ou d'un autre immunosuppresseur pour traiter la réaction aigüe du greffon contre l'hôte.

Les cliniciens experts soulignent qu'il serait difficile de proposer une définition exhaustive des patients dont le risque d'infection à CMV est considéré comme élevé. La plupart des patients inscrits à l'étude P001 semblent présenter un risque faible d'infection à CMV, et étant donné les limites des analyses de sous-groupes effectuées, le CCEM n'est pas en mesure de donner davantage de directives sur les critères de remboursement appropriés pour limiter l'utilisation du létermovir aux patients présentant un risque élevé. Si les régimes d'assurance médicaments participants choisissent de restreindre l'accès aux patients les plus susceptibles de tirer profit du traitement par le létermovir, augmentant par le fait même la probabilité que le létermovir soit une option de traitement rentable, des critères de remboursement devraient être établis par les autorités de la santé en consultation avec des cliniciens experts.

Points de discussion :

- Le CCEM est d'avis qu'il y a un risque que le létermovir soit utilisé hors indications chez les patients présentant un risque d'infection à CMV récurrente. Même si le létermovir pourrait être efficace dans une telle situation, aucune étude ne porte sur cette indication. Il y a aussi un risque que le létermovir soit utilisé hors indications chez les patients qui ont besoin d'un traitement et qui sont réfractaires ou résistants au ganciclovir ou au valganciclovir. Le létermovir pourrait être moins toxique que les options actuellement offertes (comme le foscarnet et le cidofovir), mais son efficacité relative est inconnue.
- Le CCEM ajoute que dans l'étude P001, on a observé une augmentation des infections à CMV cliniquement significatives dans le groupe traité par le létermovir, selon le moment de l'apparition de l'infection, entre les semaines 14 et 24 après la greffe. Ces résultats laissent croire à une augmentation potentielle des cas d'infection à CMV cliniquement significative lorsque les patients ne sont plus traités par le létermovir, ce qui soulève un doute quant à la durabilité de l'effet du traitement lorsqu'il est administré pour la durée étudiée dans l'essai. Selon les cliniciens experts consultés dans le cadre de cette évaluation par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS, les observations faites par Santé Canada et la Food and Drug Administration des États-Unis, et les écrits scientifiques publiés, certains patients pourraient être traités plus longtemps que la durée actuellement autorisée dans la pratique clinique. Les répercussions cliniques et économiques de la prolongation du traitement par le létermovir au-delà de la durée autorisée par Santé Canada sont inconnues.

Contexte :

Le létermovir est un inhibiteur du complexe terminase de l'ADN du CMV appartenant aux quinazolines, une nouvelle classe d'antiviraux. Santé Canada en a autorisé l'utilisation en prophylaxie de l'infection à CMV chez les adultes séropositifs pour le CMV ayant reçu une GCSH allogénique [R+]. Le létermovir est offert en comprimés oraux de 240 mg ou de 480 mg et en flacons de solution pour injection intraveineuse de 240 mg ou de 480 mg (20 mg par ml). La posologie recommandée par Santé Canada est de 480 mg administrés par voie orale ou intraveineuse (240 mg lorsqu'il est administré conjointement avec la cyclosporine) une fois par jour et le traitement doit être instauré après la GCSH (le jour de la greffe ou au plus tard le 28^e jour après la greffe) jusqu'au 100^e jour après la greffe.

Résumé des éléments d'information pris en considération par le CCEM :

Le CCEM a pris en considération l'information suivante préparée par le PCEM : une revue systématique d'ECR portant sur le létermovir et une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant. Le comité a également pris en considération les commentaires de cliniciens experts ayant de l'expérience dans le traitement des patients recevant une GCSH, et l'information soumise par des groupes de patients au sujet de l'évolution de l'état de santé et des enjeux importants pour les patients.

Observations de patients

Deux groupes de patients, Lymphome Canada et Myélome Canada, ont répondu conjointement à la demande de rétroaction des patients du PCEM. Les deux groupes de patients ont conçu ensemble un sondage en ligne pour obtenir le point de vue des patients et dont l'objectif était de comprendre les répercussions de la GCSH et les répercussions théoriques de la prévention des complications de la GCSH sur les patients et leur qualité de vie. Le sondage ne comprend pas de questions précises relatives à l'infection à CMV ou à ses options de traitement ou de prévention. Les points suivants résument les commentaires clés des groupes de patients :

- L'hospitalisation durant le processus de la GCSH a des répercussions importantes sur les patients (p. ex. sur leur capacité à travailler). Le nombre limité de centres de traitement pour la GCSH au Canada force de nombreux patients à se déplacer et à quitter leur domicile pour de longues périodes.
- Les groupes de patients sont préoccupés par la maladie du greffon contre l'hôte et les événements indésirables associés aux médicaments utilisés dans la prise en charge de cette maladie (p. ex. ballonnements, faiblesse du système immunitaire, fatigue extrême), ainsi que par les infections bactériennes, virales et fongiques.

- Les patients tiennent pour acquis que la réduction du risque d'infection à CMV réduira aussi le risque de maladie du greffon contre l'hôte et d'autres infections, améliorant ainsi le résultat de la greffe.
- Selon les groupes de patients, il est impératif de tenir compte de la qualité de vie du patient (à la fois durant et après la greffe) dans l'évaluation d'un nouveau traitement potentiel.
- Dans l'ensemble, le coût et l'accessibilité des traitements, ainsi que la surveillance, sont les éléments les plus importants pour les patients.

Essais cliniques

La revue systématique du PCEM porte sur un ECR de supériorité de phase III, multinational, multicentrique, à double insu et contrôlé par placebo. L'étude P001 (N = 570) vise à évaluer l'efficacité et l'innocuité du létermovir en stratégie préventive de l'infection à CMV chez les adultes séropositifs pour le CMV ayant reçu une GCSH allogénique [R+] 24 semaines après la greffe. Les patients ont été répartis de manière aléatoire selon un rapport de 2:1 pour recevoir le létermovir par voie orale ou intraveineuse à une dose de 480 mg une fois par jour (240 mg lorsqu'il est administré conjointement avec la cyclosporine) ou un placebo correspondant. Les patients pouvaient recevoir le traitement jusqu'à 14 semaines après la greffe et étaient suivis jusqu'à la 24^e semaine après la greffe pour évaluer les critères d'évaluation principal et secondaires. Des données ont été recueillies jusqu'à la 48^e semaine après la greffe pour évaluer les résultats exploratoires. Une surveillance de la virémie à CMV a été effectuée toutes les semaines durant les 14 premières semaines après la greffe, puis aux 2 semaines jusqu'à la 24^e semaine après la greffe, et par la suite tous les mois jusqu'à la 48^e semaine après la greffe, étant donné le risque réduit d'infection à CMV.

L'absence d'ajustement pour les tests statistiques multiples autres que l'analyse primaire du critère d'évaluation principal, l'incertitude concernant la durabilité de l'effet du traitement et l'évolution de l'état de santé des patients après la 48^e semaine après la greffe font partie des limites de l'étude. L'absence de données comparatives par rapport à une stratégie de traitement préventif où ledit traitement est amorcé à des charges virales qui reflètent la pratique clinique (c.-à-d., à une charge virale égale ou supérieure à 1 000 copies par ml chez les patients ne recevant pas de prophylaxie primaire et en fonction des facteurs de risque du patient) est une autre limite de l'étude.

Critères d'évaluation

Le PCEM a précisé au préalable les résultats d'intérêt dans le protocole de sa revue systématique. Le CCEM a examiné ceux que voici :

- l'incidence d'une infection à CMV cliniquement significative jusqu'à la semaine 24 après la greffe (définie par l'amorce du traitement préventif en fonction de la virémie documentée [charge virale supérieure à 150 copies par ml] et de l'état clinique du patient ou de la maladie à CMV);
- la proportion de patients atteints d'une infection à CMV cliniquement significative jusqu'à la semaine 14 après la greffe;
- le délai d'apparition de l'infection à CMV cliniquement significative jusqu'à la semaine 24 après la greffe;
- la proportion de patients atteints de la maladie à CMV jusqu'aux semaines 14 et 24 après la greffe;
- la proportion de patients ayant amorcé un traitement préventif pour une virémie à CMV documentée jusqu'aux semaines 14 et 24 après la greffe;
- le délai d'amorce du traitement préventif pour la virémie à CMV documentée jusqu'à la semaine 24 après la greffe;
- la mortalité toutes causes confondues, soit les décès dus à n'importe quelle cause durant l'étude, la mortalité liée à CMV, définie par le décès dû à n'importe quelle cause de patients atteints d'une infection à CMV cliniquement significative, et la mortalité non liée à une récurrence, à savoir les décès dus à n'importe quelle cause autre que l'affection primaire pour laquelle une GCSH a été pratiquée;
- les événements indésirables (EI), les événements indésirables graves, les abandons pour cause d'événements indésirables et les effets néfastes notables (les troubles cardiaques et les troubles gastro-intestinaux).

L'analyse primaire du critère d'évaluation principal de l'étude P001 porte sur l'incidence de l'infection à CMV cliniquement significative jusqu'à la semaine 24 après la greffe. La méthode choisie pour imputer les données manquantes veut que les retraits de

l'étude et les données manquantes soient considérés comme ayant rempli le critère d'évaluation principal. Les analyses autres que l'analyse primaire du critère d'évaluation principal n'ont pas été ajustées pour des tests statistiques multiples.

Efficacité

Tous les résultats en matière d'efficacité ont été analysés dans l'ensemble complet, défini par tous les patients répartis aléatoirement ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude et n'ayant pas d'ADN viral de CMV détectable au jour 1, au moment où le traitement à l'étude a été instauré.

Comparativement au placebo, le létermovir est associé à une réduction statistiquement significative de l'infection à CMV cliniquement significative à la 24^e semaine après la greffe (le critère d'évaluation principal) lorsqu'on utilise la méthode principale d'imputation des données (on considère que les abandons et les données manquantes ont atteint le critère d'évaluation principal). La différence moyenne ajustée selon la strate est de -23,5 % (IC à 95 %, -32,5 à -14,6), *P* étant inférieur à 0,0001 en faveur du létermovir. Le critère d'évaluation principal de l'infection à CMV cliniquement significative est principalement déterminé par l'amorce du traitement préventif. Les taux d'événements de maladie à CMV avec atteinte d'organes sont faibles. La différence moyenne ajustée selon la strate est de -30,6 % (IC à 95 %, -40,2 à -21,0), *P* étant inférieur à 0,0001, et de -0,4 % (IC à 95 %, -4,0 à 3,2), *P* étant égal à 0,4056 sans imputation de données (données observées seulement). De plus, les résultats des analyses de sensibilité et des analyses de sous-groupes sont généralement conformes à ceux de l'analyse primaire.

L'infection à CMV cliniquement significative jusqu'à la semaine 14 après la greffe (différence moyenne ajustée selon la strate) est de -31,3 % (IC à 95 %, -39,9 à -22,6), *P* étant inférieur à 0,0001. L'amorce du traitement préventif et la maladie à CMV avec atteinte d'organes ont également été évaluées, avec imputation des données manquantes, en tant que critères d'évaluation secondaires jusqu'aux semaines 14 et 24 après la greffe. La différence moyenne ajustée selon la strate est de -31,0 % (IC à 95 %, -39,6 à -22,4), *P* étant inférieur à 0,0001, et de -3,4 % (IC à 95 %, -10,0 à 3,3), *P* étant égal à 0,1622, jusqu'à la semaine 14 après la greffe et de -23,3 % (IC à 95 %, -32,3 à -14,3), *P* étant inférieur à 0,0001, et de -6,1 % (IC à 95 %, -14,4 à 2,2), *P* étant égal à 0,0748, jusqu'à la semaine 24 après la greffe.

Selon la méthode de Kaplan-Meier (KM), les taux d'événements pour l'infection à CMV cliniquement significative dans les groupes traités par le létermovir et par le placebo sont respectivement de 6,8 % et de 41,3 % jusqu'à la semaine 14 après la greffe comparativement à 18,9 % et à 44,3 % jusqu'à la semaine 24 après la greffe. Le taux global d'amorce du traitement préventif en fonction des taux d'événements de virémie à la semaine 24 après la greffe (selon la méthode de KM) est respectivement de 17,2 % et de 42,4 % dans les groupes traités par le létermovir et le placebo. Les taux d'événements de la maladie à CMV avec atteinte d'organes (selon la méthode de KM) (l'autre composante de l'infection à CMV cliniquement significative) sont respectivement de 1,8 % et de 2,1 % dans les groupes traités par le létermovir et le placebo. Dans l'ensemble, la fréquence de la mortalité toutes causes confondues, de la mortalité toutes causes confondues chez les patients atteignant le critère d'évaluation principal et de la mortalité non liée à la récurrence est plus faible dans le groupe traité par le létermovir que dans le groupe traité par le placebo jusqu'aux semaines 14, 24 et 48 après la greffe (dans les groupes traités par le létermovir et le placebo, la mortalité toutes causes confondues est respectivement de 5,2 %, 9,8 % et 18,8 % comparativement à 7,1 %, 15,9 % et 23,5 %; la mortalité liée à la CMV est respectivement de 0,3 %, 0,9 % et 2,8 % comparativement à 1,8 %, 8,2 % et 13,5 %; la mortalité non liée à une récurrence est respectivement de 4,0 %, 6,5 % et 12,0 % comparativement à 5,3 %, 10,6 % et 15,9 %).

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

Tous les résultats liés à l'innocuité ont été analysés chez tous les patients traités, c'est-à-dire tous les patients répartis aléatoirement ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude.

Jusqu'aux semaines 14, 24 et 48 après la greffe, la proportion de patients ayant subi des EI et des événements indésirables graves est similaire entre le groupe traité létermovir et le groupe placebo. En ce qui concerne les EI, les proportions sont respectivement de 97,9 % et 100 %, de 98,1 % et 100 %, et de 98,4 % et 100 %, alors que pour les événements indésirables graves, les proportions sont respectivement de 4,2 % et 46,9 %, de 51,7 % et 56,8 %, et de 54,2 % et 59,9 %. La fréquence des abandons du traitement en raison des EI est plus élevée dans le groupe placebo que dans le groupe létermovir (51,0 % versus 19,3 %).

Dans l'étude P001, un pourcentage plus élevé de patients ont présenté des troubles cardiaques jusqu'à la semaine 14 après la greffe dans le groupe létermovir que dans le groupe placebo (12,6 % versus 6,3 %). Les troubles cardiaques les plus courants sont la fibrillation auriculaire (3,5 % et 1,0 %), la tachycardie sinusale (1,1 % et 1,6 %), et la tachycardie (4,0 % et 2,1 %). Les différences entre le groupe létermovir et le groupe placebo jusqu'aux semaines 24 et 48 après la greffe sont respectivement de 13,7 % par rapport à 9,9 % et de 14,2 % par rapport à 10,4 %. Les troubles cardiaques les plus courants jusqu'à la semaine 48 après la greffe dans les groupes létermovir et placebo sont respectivement la fibrillation auriculaire (3,5 % et 1,0 %), la tachycardie sinusale (1,1 % et 2,6 %) et la tachycardie (4,8 % et 2,6 %).

Au total, respectivement 74,8 % et 73,4 % des patients ont présenté des troubles gastro-intestinaux jusqu'à la semaine 48 après la greffe. Les troubles gastro-intestinaux les plus courants jusqu'à la semaine 48 après la greffe dans les groupes létermovir et placebo sont respectivement les douleurs abdominales (13,1 % et 9,9 %), la diarrhée (29,5 % et 28,6 %), les nausées (28,7 % et 27,6 %) et les vomissements (21,4 % et 18,2 %).

En général, il y a eu plus de décès dans le groupe placebo jusqu'aux semaines 24 et 48 après la greffe que dans le groupe létermovir (dans les groupes létermovir et placebo, les pourcentages sont respectivement de 16,4 % versus 19,8 %, et de 21,7 % versus 24,5 %). À l'inverse, il y a eu plus de décès dans le groupe létermovir jusqu'à la semaine 14 après la greffe que dans le groupe placebo (10,2 % dans le groupe létermovir et 8,9 % dans le groupe placebo). Les raisons les plus fréquemment rapportées de décès jusqu'à la semaine 14 après la greffe (létermovir comparativement au placebo) sont la maladie du greffon contre l'hôte (1,3 % versus 1,6 %), la leucémie myéloblastique aigüe récidivante (1,9 % versus 1,6 %), le choc infectieux (0,8 % versus 1,6 %) et la sepsie (0,8 % versus 0,5 %). Cependant, selon les chercheurs, aucun décès n'est lié au traitement à l'étude.

Cout et rapport cout/efficacité

Le létermovir peut être administré par voie orale ou intraveineuse à une dose de 480 mg par jour (240 mg s'il est administré conjointement avec la cyclosporine). Le létermovir devrait être instauré au plus tard le 28^e jour après la GCSH et poursuivi jusqu'au 100^e jour après la greffe. Au prix unitaire proposé par le fabricant (251,28 \$ le comprimé oral et le flacon de solution intraveineuse de 240 mg, 493,78 \$ le flacon de solution intraveineuse de 480 mg), le cout moyen par traitement, en supposant que la durée du traitement soit de 100 jours, varie de 25 128 \$ à 49 378 \$.

Le fabricant a soumis une analyse cout/utilité comparant le létermovir en prophylaxie de l'infection à CMV — conjointement avec les soins habituels, chez les adultes séropositifs à CMV ayant reçu une GCSH — aux soins habituels seulement. Les soins habituels consistent en une surveillance hebdomadaire de la charge virale de CMV et en l'instauration du traitement préventif antiviral par le ganciclovir ou le valganciclovir lorsque la charge virale de CMV documentée est supérieure à la fenêtre de 150 copies par ml à 300 copies par ml. Le modèle consiste en un arbre décisionnel qui tient compte de trois périodes distinctes : (i) 14 semaines après la greffe (c.-à-d. à la fin de la période de traitement); (ii) 24 semaines après la greffe; (iii) toute la vie. L'étude P001 est la source des données d'entrée au sujet des semaines 14 et 24 (c.-à-d., l'instauration du traitement préventif, la maladie à CMV, l'hospitalisation liée à CMV, les infections opportunistes, la maladie du greffon contre l'hôte et la mortalité toutes causes confondues). En raison de l'absence de données probantes au-delà de la durée de l'étude P001, le fabricant a estimé la survie à long terme des patients vivants à la semaine 24 en appliquant un risque relatif ajusté de décès provenant d'un registre mondial (de 2 à 15 ans après la greffe) aux taux de mortalité de la population canadienne générale selon l'âge. La perspective de l'analyse est celle du système public de soins de santé du Canada, et les couts et les avantages sont actualisés à un taux annuel de 1,5 %. Dans son analyse de référence probabiliste, le fabricant estime que l'ajout du létermovir aux soins habituels, comparativement aux soins habituels seulement, entraînerait un RCU de 27 990 \$ par AVAQ gagnée.

L'ACMTS a cerné certaines limites du modèle économique soumis par le fabricant :

- Il y a une incertitude considérable quant au bénéfice de mortalité que procure le létermovir. Les résultats du fabricant sont fonction de l'hypothèse voulant que le bénéfice de mortalité observé avec le létermovir à la semaine 24 de l'étude P001 perdure toute la vie. La mortalité à long terme est de plus sous-estimée par l'utilisation de données sur la survie de patients qui sont toujours vivants et non malades après deux ans, puisque cette approche ne tient pas compte de ceux qui sont décédés ou qui ont subi une rechute entre la 24^e semaine et la deuxième année après la greffe.

- Le fabricant suppose qu'il n'y a pas de différence de coût entre le létermovir et les soins habituels après la première année, ce qui représente potentiellement une sous-estimation des coûts à long terme liés à la greffe pour les survivants.
- La durée du traitement est incertaine et variera probablement. La structure du modèle limite la capacité du PCEM à évaluer l'impact d'autres durées de traitement.
- Les utilités propres au traitement sont appliquées dans la première année après la greffe. Le PCEM n'est pas en mesure d'évaluer les utilités liées aux états de santé en raison de la structure du modèle.
- Le coût du traitement préventif est surestimé, ce qui favorise le létermovir.

Dans sa nouvelle analyse, le PCEM a pallié certaines limites relevées (p. ex. un ensemble de données sur la mortalité à long terme plus représentatif, une révision du coût du traitement préventif) et cela a mené à un RCUD pour le létermovir associé aux soins habituels de 51 052 \$ par AVAQ gagnée comparativement aux soins habituels seulement. Les résultats économiques varient selon les hypothèses concernant la mortalité à long terme, et les résultats sur la rentabilité du létermovir varient d'un RCUD inférieur à 20 000 \$ par AVAQ à un état de dominé, c'est-à-dire un traitement plus coûteux et moins efficace.

Membres du CCEM :

Les D^{rs} James Silvius (président), Silvia Alessi-Severini, Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Peter Jamieson, Kerry Mansell, Yvonne Shevchuk et Adil Virani, et MM. Bob Gagné et Allen Lefebvre.

Réunion du 16 mai 2018

Absences :

Aucune

Conflits d'intérêts

Aucun