

## COMITÉ D'EXPERTS EN EXAMEN DU PPEA (CEEP)

### Recommandation finale au sujet de l'ixazomib (Ninlaro) dans le traitement du myélome multiple

<b>Médicament</b>	Ixazomib (Ninlaro)
<b>Critère de remboursement demandé</b>	Combiné avec le lénalidomide et la dexaméthasone dans le traitement de deuxième intention ou subséquent du myélome multiple.
<b>Demandeur</b>	Takeda Canada
<b>Fabricant</b>	Takeda Canada
<b>Date de l'avis de conformité</b>	Le 4 août 2016
<b>Date de présentation de la demande</b>	Le 30 novembre 2018
<b>Parution de la recommandation initiale</b>	Le 3 mai 2019
<b>Parution de la recommandation finale</b>	Le 5 juillet 2019

Les ministères de la Santé provinciaux et territoriaux (à l'exception de celui du Québec) ont présidé à la création du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS, chargé d'évaluer les médicaments anticancéreux et de formuler des recommandations afin d'éclairer la prise de décisions sur le remboursement de ces médicaments. Le PPEA uniformise et clarifie l'évaluation des anticancéreux en examinant les preuves cliniques, la rentabilité et le point de vue des patients.

## Recommandation finale du CEEP

Le Comité d'experts en examen du PPEA (CEEP) formule la présente recommandation finale après avoir réexaminé la recommandation initiale et pris en compte la rétroaction des parties prenantes admissibles. La recommandation finale du CEEP remplace la recommandation initiale.

<b>Cout du médicament</b>	
<b>Cout approximatif du médicament par patient, par mois (28 jours) :</b>	L'ixazomib coûte 2 964,65 \$ la capsule de 2,3 mg, de 3 mg ou de 4 mg. À la posologie recommandée de 4 mg (une capsule) par la voie orale une fois par semaine, aux jours 1, 8 et 15 du cycle de 28 jours, l'ixazomib coûte 317,64 \$ par jour ou 8 893,95 \$ par cycle de 28 jours.
<b>Recommandation du CEEP</b> <input type="checkbox"/> Rembourser <input type="checkbox"/> Rembourser sous réserve de critères cliniques ou de conditions* <input checked="" type="checkbox"/> Ne pas rembourser  *Si les conditions ne sont pas respectées, le CEEP recommande alors de ne pas rembourser le médicament.	<p>Le CEEP recommande de ne pas rembourser l'ixazomib (Ninlaro) combiné avec le lénalidomide et la dexaméthasone (ILd) dans le traitement de deuxième intention ou subséquent du myélome multiple.</p> <p>Le CEEP formule cette recommandation parce qu'il n'est pas convaincu du bénéfice clinique net du traitement combiné ILd comparativement au traitement combiné lénalidomide et dexaméthasone (Ld) en raison de préoccupations à propos des données probantes issues de l'essai clinique TOURMALINE-MM1. Une incertitude considérable persiste au sujet de l'ampleur du bénéfice clinique du traitement ILd sur le plan de résultats importants dans la prise de décision, notamment la survie globale (SG) et la survie sans progression (SSP), par comparaison avec le traitement Ld. Par ailleurs, le traitement combiné ILd correspond aux attentes et aux valeurs des patients en ce qu'il constitue une autre option de traitement par la voie orale dont les effets secondaires sont tolérables et qui n'entraîne pas de détérioration de la qualité de vie; toutefois, son effet clinique est incertain.</p> <p>En raison du caractère éminemment incertain des données cliniques disponibles, le traitement combiné ILd ne peut être considéré comme étant rentable par rapport au traitement combiné Ld, que ce soit selon les estimations soumises ou les estimations produites par les analyses de l'ACMTS.</p>
<b>Prochaines étapes possibles pour les parties prenantes</b>	<b>Possibilité de présenter une nouvelle demande de remboursement</b> L'analyse définitive de la SG dans l'essai clinique comparatif randomisé (ECR) de phase III TOURMALINE-MM1 est encore à venir. L'analyse devrait avoir lieu lorsque 486 événements d'intérêt se seront produits. Des résultats qui viendraient confirmer un bénéfice de SG pourraient former le fondement d'une nouvelle demande adressée au PPEA, qui comprendrait l'entièreté des données. En outre, tout nouvel essai clinique comparatif randomisé qui démontrerait un bénéfice de SG ou confirmerait le bénéfice de SSP observé dans l'essai clinique TOURMALINE-MM1 pourrait également éayer une nouvelle demande de remboursement.

## Résumé des délibérations du CEEP

En vertu du <a href="#">cadre de délibération du CEEP</a> , la recommandation au sujet du remboursement d'un médicament se fonde sur quatre critères :	
<b>Le bénéfice clinique</b>	<b>Les valeurs et les attentes des patients</b>
<b>L'évaluation économique</b>	<b>La faisabilité de l'adoption</b>

Le myélome multiple est un cancer incurable des plasmocytes qui représente de 1,3 % à 1,5 % de tous les nouveaux cas de cancer au Canada; selon les estimations, l'on dénombre 2 900 nouveaux cas et 1 450 décès des suites de ce cancer chaque année. L'âge médian au diagnostic est de 69 ans, et le taux de survie globale en cinq ans est estimé à 42 %. Quels que soient le choix et la durée du traitement de première intention, le myélome récidivera tôt ou tard dans la vaste majorité des cas et il devra être traité à nouveau. Il n'y a pas qu'un seul traitement universel du myélome récidivant ou réfractaire. D'après l'opinion des experts du groupe d'orientation clinique (GOC) et de cliniciens inscrits, le traitement combiné triple composé de daratumumab ou celui composé de carfilzomib sont probablement les schémas thérapeutiques de prédilection dans le traitement de deuxième intention. La bithérapie formée de carfilzomib et de dexaméthasone est offerte aux patients qui ne sont pas admissibles à une trithérapie. Le traitement du myélome multiple évolue rapidement au fil de l'arrivée de nouveaux médicaments. Dans un arsenal thérapeutique où la voie intraveineuse ou sous-cutanée est incontournable à l'heure actuelle, l'ixazomib est le premier inhibiteur du protéasome offrant la possibilité d'une trithérapie pouvant être administrée uniquement par la voie orale.

La revue systématique du PPEA porte sur un essai clinique à répartition aléatoire, à double insu et comparatif avec placebo, l'étude TOURMALINE-MM1, qui évalue l'efficacité et l'innocuité de la trithérapie ILd comparativement à celles de la bithérapie Ld dans le traitement du myélome multiple récidivant ou réfractaire. Le CEEP examine les résultats de deux analyses intermédiaires du principal critère d'évaluation, soit la SSP, et de trois analyses du critère d'évaluation secondaire qu'est la SG. Les résultats ne sont pas entièrement dignes de confiance en raison de l'incertitude qui persiste au sujet de l'ampleur du bénéfice détecté dans l'analyse selon l'intention de traiter de la SSP. Dans la présentation générale des résultats de l'essai, l'on fait état d'un allongement de la SSP statistiquement significatif à la première analyse intermédiaire (AI1), alors que les résultats ne sont pas significatifs à la seconde analyse intermédiaire (AI2). D'après le devis de l'essai clinique, l'AI1 sera l'analyse finale, tandis que l'AI2 ne sera pas de nature inférentielle. Une analyse de sensibilité qui tient compte de possibles facteurs de confusion ainsi que d'autres arguments sont offerts pour expliquer les résultats non significatifs de l'AI2. Dans l'ensemble, le Comité est préoccupé par l'apparente diminution du bénéfice de survie sans progression au suivi à long terme. Les analyses intermédiaires subséquentes portant sur des données plus complètes devraient en principe confirmer les premières analyses, alors que dans le cas qui nous occupe, l'AI2 couvrant des données plus à terme illustre une réduction de l'ampleur du bénéfice de SSP. D'où la possibilité que les résultats sur la SSP statistiquement significatifs à l'AI1 soient de faux positifs, car l'AI2 montre un effet diminué et que la variance de l'effet estimé est étendue, allant jusqu'à l'absence d'effet (la borne supérieure de l'intervalle de confiance [IC] à 95 % est 1). Ainsi, tout porte à croire que l'ampleur du bénéfice de SSP selon les résultats de l'analyse en intention de traiter est éminemment incertaine. Les investigateurs de l'essai clinique TOURMALINE-MM1 ont procédé à des ajustements pour tenir compte de la multiplicité des analyses et de la SSP et de la SG; toutefois, ni l'AI1, l'AI2 ou la plus récente analyse de la SG n'aboutissent à des résultats statistiquement significatifs. L'analyse finale de la SG est encore à venir. Les données probantes démontrent que le traitement combiné ILd n'entraîne pas de détérioration de la qualité de vie comparativement à Ld. Quant à la toxicité de la trithérapie ILd, le traitement est en général bien toléré. Après une discussion approfondie sur le bénéfice clinique de la trithérapie ILd dans le traitement de la maladie récidivante ou réfractaire et sur l'incertitude des données probantes cliniques présentées, le CEEP n'est pas convaincu du bénéfice clinique net du traitement combiné ILd comparativement au traitement combiné Ld chez les patients atteints d'un myélome multiple récidivant ou réfractaire.

Après la parution de la recommandation initiale du CEEP, le demandeur a transmis une rétroaction portant sur plusieurs aspects. D'abord, il indique deux sources de données qui ne sont pas des ECR (une étude prospective observationnelle et un registre de patients) qui offrent de l'information sur un sous-groupe de patients pour qui une option de traitement destinée à la voie orale viendrait combler un besoin certain, soit les personnes âgées et les patients frères. Comme les critères d'inclusion prévus au protocole de la revue systématique du PPEA précisent que seuls des ECR seront retenus, ces études ont été exclues. Par ailleurs, le CEEP a déjà évalué l'efficacité et l'innocuité du traitement combiné ILd en troisième intention. Après examen des données probantes à ce moment-là, notamment les résultats d'une analyse par sous-groupe de l'essai clinique TOURMALINE-MM1, le Comité n'a pas recommandé le remboursement dans cette population de patients. Il estime qu'une nouvelle demande de remboursement devra être présentée pour évaluer toute nouvelle ou autre analyse portant sur ce sous-groupe de patients. En deuxième lieu, le Comité partage l'avis du demandeur selon lequel il est difficile de démontrer un avantage de SG dans un contexte où les patients reçoivent plusieurs traitements successifs. Néanmoins, d'autres médicaments, dont le daratumumab combiné à d'autres médicaments, ont fait la preuve d'un avantage de SG dans ce même contexte. Enfin, le Comité rappelle que même si la

seconde analyse intermédiaire n'avait pas de visée inférentielle, les analyses intermédiaires subséquentes qui, par définition, portent sur des données plus complètes ne devraient pas démontrer une diminution du bénéfice de SSP. Il en conclut donc que l'ampleur du bénéfice de SSP rapporté dans les résultats de l'analyse en intention de traitement de l'essai clinique est éminemment incertaine.

Une métaanalyse en réseau (MER) présentée par le demandeur compare le traitement combiné ILd à des médicaments offerts actuellement ou qui, à terme, le seront à grande échelle. Parmi eux figurent des traitements combinés dont le remboursement conditionnel a été recommandé récemment par le CEEP (le daratumumab combiné avec le lénalidomide et la dexaméthasone [DLd], le daratumumab combiné avec le bortézomib et la dexaméthasone [DVd] et le carfilzomib combiné avec le lénalidomide et la dexaméthasone [CLd]). Selon les résultats de cette MER, DVd et DLd sont supérieurs à ILd pour ce qui est de la SSP, mais pas de la SG. De plus, la MER ne détecte pas de différence entre ILd, CLd et Cd sur les plans de la SSP et de la SG. En dépit de l'absence de données probantes directes ou de données probantes indirectes robustes, le GOC est d'avis que les options de préférence sont DVd ou DLd dans le traitement de deuxième intention et CLd dans le traitement de troisième intention. Des cliniciens inscrits jugent que CLd est le meilleur comparateur d'ILd, notant tout de même que le remboursement de DVd/DLd a été recommandé récemment. Quoi qu'il en soit, le Comité convient que les résultats doivent être interprétés avec la plus grande prudence au vu des limites des résultats de la MER, mises en évidence par les examinateurs du PPEA.

D'après les observations du groupe de défense des patients, ceux-ci accordent de l'importance à la maîtrise de la maladie, à l'espérance de vie prolongée, à la rémission, à l'amélioration de la qualité de vie, à la diminution des effets secondaires et à la maîtrise des principaux symptômes (infections, problèmes rénaux, mobilité, douleur, fatigue, neuropathie et essoufflement). En général, l'ixazomib correspond aux attentes et aux valeurs des patients en ce qu'il constitue une option de traitement par la voie orale, que ses effets secondaires sont tolérables et qu'il n'altère pas la qualité de vie. Cependant, une incertitude considérable persiste quant à l'ampleur de l'effet exercé par le traitement combiné ILd. Dans sa rétroaction à la parution de la recommandation initiale, le groupe de défense des patients s'est dit déçu de constater qu'il est fait abstraction d'un sous-groupe de patients chez qui le traitement combiné ILd serait bénéfique (p. ex., les patients pour qui la tolérabilité et la facilité d'administration sont importantes). Le CEEP rappelle que les patients qui ont reçu deux traitements successifs ou plus, qui sont en général frères et tolèrent mal les traitements, ont déjà été évalués dans ce contexte en fonction des données de l'essai clinique TOURMALINE MM1. Le Comité a alors recommandé de ne pas rembourser ILd chez ces patients en raison de l'incertitude considérable des données probantes. Par ailleurs, il prend bonne note de la rétroaction des patients qui louent la place accordée à l'opinion de patients dans la recommandation initiale et il souligne à nouveau l'utilité et l'importance de l'expérience des patients qui l'éclaire dans ses délibérations et ses recommandations.

Le CEEP se penche sur la question du rapport cout/efficacité du traitement combiné ILd par comparaison avec le traitement combiné Ld. Il estime que le traitement combiné ILd n'est pas rentable selon les estimations présentées ni selon les estimations provenant des analyses du GOE. Le modèle soumis repose sur l'hypothèse voulant que le traitement combiné ILd soit avantageux sur le plan de la SG par rapport à la bithérapie Ld même si l'essai clinique TOURMALINE-MM1 ne démontre pas de bénéfice de SG. Dans son analyse, le GOE étudie l'incidence des modifications que voici : l'élimination du bénéfice de SG attribuable au traitement ILd, le raccourcissement de l'horizon temporel qui passe des 25 ans de l'analyse de référence à 15 ans et l'utilisation de valeurs d'utilité provenant de populations canadiennes (barèmes établis dans la population générale du Royaume-Uni pour estimer les valeurs d'utilité dans l'analyse de référence). Cette analyse débouche sur un rapport cout/efficacité différentiel (RCED) de 711 726 \$ l'AVAQ, de loin supérieur aux 466 388 \$ l'AVAQ de l'analyse de référence. À souligner l'incertitude considérable au sujet des estimations de l'effet clinique tirées de la MER dans la comparaison entre ILd et des comparateurs pertinents (DVd, DLd et CLd). Une fois l'estimation du rapport cout/efficacité ajustée en modifiant des intrants du modèle (horizon temporel ramené à 15 ans, élimination du bénéfice de SG et utilisation de valeurs d'utilité adaptées au contexte canadien), ILd a été comparé à d'autres traitements dans une analyse séquentielle qui constate qu'il est plus efficace et plus coûteux que Ld, CLd et DVd, et qu'il est moins efficace et plus coûteux que DLd. D'après les courbes d'acceptabilité du rapport cout/efficacité, qui illustrent l'incertitude des estimations du rapport cout/efficacité des divers traitements combinés, ILd n'est jamais l'option la plus rentable, quel que soit le seuil de la volonté de payer, et ce, à toutes les itérations de l'analyse probabiliste. Le CEEP conclut donc que le traitement combiné ILd n'est pas rentable que ce soit selon les estimations soumises ou les estimations provenant des analyses du GOE. Dans sa rétroaction au sujet de la recommandation initiale, le demandeur aborde la question de l'élimination du bénéfice de SG prévu. À son avis, l'analyse fait abstraction de la MER, qui est utilisée pour étayer l'efficacité relative des médicaments dans l'analyse séquentielle. En réaction, le GOE précise la visée de son analyse, soit l'étude de l'incertitude du bénéfice de SG estimé vu que l'essai clinique TOURMALINE-MM1 ne démontre pas un avantage de SG avec ILd. Il ajoute que la MER est bel et bien utilisée pour étayer d'autres comparaisons.

Le Comité aborde la question de la faisabilité de la mise en œuvre d'une recommandation de financement du traitement combiné ILd. Comme il ne recommande pas le remboursement de ce traitement, il n'est pas nécessaire de discuter des questions de mise en œuvre ayant trait à la possibilité de généraliser les résultats de l'essai clinique, comme la séquence des traitements et l'utilisation hors indication. Aussi, il n'y a pas de données probantes issues de comparaisons directes entre ILd et DVd, DLd ou CLd,

des comparateurs pertinents dans cette indication. Bien que la MER soumise par le fabricant offre des données probantes indirectes, l'analyse comporte des limites qui restreignent la possibilité de tirer des conclusions des résultats présentés et des RCED qui en découlent. À l'instar du Groupe consultatif provincial (GCP), le Comité convient que l'ajout de l'ixazomib à la bithérapie Ld aurait un important impact budgétaire, puisque la population de patients ayant déjà reçu un traitement est nombreuse.

## LES PREUVES EN BREF

Le Comité d'experts en examen (CEEP) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS a délibéré sur ce qui suit :

- une revue systématique du PPEA;
- des volets du rapport d'orientation clinique précisant le contexte clinique;
- une évaluation du modèle économique et de l'analyse d'impact budgétaire du fabricant;
- les conseils des groupes d'orientation clinique et économique du PPEA;
- les observations d'un groupe de défense des intérêts des patients, Myélome Canada;
- les commentaires de cliniciens inscrits;
- les commentaires du Groupe consultatif provincial (GCP) du PPEA.

Des commentaires sur la recommandation initiale du CEEP transmis par :

- un groupe de défense des intérêts des patients, Myélome Canada;
- un groupe de cliniciens inscrits, le comité consultatif sur les médicaments en hématologie d'Action Cancer Ontario;
- le GCP;
- le demandeur (Takeda Canada).

La recommandation initiale du CEEP veut que l'ixazomib (Ninlaro) ne soit pas remboursé en combinaison avec le lénalidomide et la dexaméthasone (ILd) dans le traitement de deuxième intention ou subséquent du myélome multiple. Selon la rétroaction au sujet de cette recommandation, le fabricant est en désaccord avec le Comité, le groupe de défense des patients appuie la recommandation en partie alors que le GCP et le groupe de cliniciens inscrits l'appuient sans réserve.

### Bénéfice clinique global

#### Portée de la revue systématique du PPEA

Le but de la revue systématique consiste à évaluer l'innocuité et l'efficacité de l'ixazomib combiné avec le lénalidomide et la dexaméthasone (ILd) dans le traitement de deuxième intention ou subséquent du myélome multiple.

#### Études retenues : un essai clinique comparatif randomisé et une métaanalyse en réseau

La revue systématique du PPEA couvre un essai clinique comparatif randomisé à double insu, l'étude TOURMALINE-MM1, dont les 772 participants sont répartis de manière aléatoire selon un rapport de 1:1 dans les groupes d'ILd et du lénalidomide et de la dexaméthasone (Ld). L'essai clinique prévoit deux analyses intermédiaires (AI) de la survie sans progression (SSP) et quatre analyses (trois analyses intermédiaires et une analyse finale) de la survie globale (SG). D'après le devis, si la SSP était statistiquement significative à la première AI (AI1), cette analyse serait considérée comme étant l'analyse finale et la seconde AI (AI2) serait de nature non inférentielle. Il était prévu que la SG serait évaluée si la SSP était statistiquement significative. Des ajustements sont effectués pour tenir compte des multiples analyses de la SSP et de la SG dans l'analyse en intention de traiter.

L'étude China Continuation qui compte 115 patients, 57 dans le groupe ILd et 58 dans le groupe Ld, offre aussi des données probantes. Cette étude a été menée pour satisfaire les exigences réglementaires en Chine dans l'intention de voir si elle abondait dans le même sens que l'étude mondiale TOURMALINE-MM1.

Est également disponible une étude des données regroupées sur les patients asiatiques des études TOURMALINE-MM1 et China Continuation, soit 138 patients dont 67 ont été traités par ILd et 71 par Ld.

La revue systématique du PPEA propose en plus de l'information contextuelle sur l'évaluation critique d'une métaanalyse en réseau (MER) transmise par le fabricant, qui évalue l'efficacité relative d'ILd par rapport à divers comparateurs pertinents (DLd, DVd, CLd, carfilzomib + dexaméthasone [Cd], pomalidomide + dexaméthasone [Pom-Dex], bortézomib [V], dexaméthasone [Dex]) sur les plans de la SSP et de la SG dans le traitement du myélome multiple récidivant ou réfractaire. Les résultats démontrent qu'ILd amène un allongement de la SSP et de la SG statistiquement significatif comparativement à Ld, à V, à Dex et à Pom-Dex. De plus, le traitement suscite un taux de réponse globale statistiquement plus élevé que celui obtenu avec Ld, V et Dex. La SSP avec DLd est

statistiquement plus longue qu'avec ILd. Après avoir examiné les résultats de la MER et les limites relevées par les examinateurs du PPEA, le Comité prévient que la prudence est de mise avant de tirer une conclusion de cette comparaison de traitements indirecte.

### Population étudiée : équilibre entre les groupes de l'essai TOURMALINE-MM1 pour ce qui est des caractéristiques initiales

Les groupes sont bien équilibrés pour ce qui est des caractéristiques initiales, à savoir l'âge, la race, l'indice fonctionnel Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), le stade de la maladie selon le système de stadification international (SSI), le profil cytogénétique, la clairance de la créatinine, le nombre de traitements antérieurs et la proportion de patients ayant subi une greffe de cellules souches. La majorité des patients ont un indice ECOG de 0 (51 % dans le groupe ILd et 47 % dans le groupe Ld) ou de 1 (44 % dans le groupe ILd et 46 % dans le groupe Ld). Les patients à l'indice ECOG de 2 sont peu nombreux (5 % dans le groupe ILd et 7 % dans le groupe Ld). La majorité des patients (70 %) ont été traités déjà par un inhibiteur du protéasome (bortézomib dans la plupart des cas), et 61 % des patients ont été traités en première intention et 29 % en deuxième intention également. La moitié des patients (55 %) ont été soumis à un traitement immunomodulateur. Très peu de patients (2 %) ont été réfractaires à l'inhibiteur du protéasome reçu, tandis que 23 % ont été réfractaires à l'immunomodulateur.

Dans l'étude China Continuation, la majorité des patients ont un indice fonctionnel ECOG de 0 (44 %) ou de 1 (52 %); 44 % ont reçu un traitement déjà, alors que 38 % ont déjà été traités en deuxième intention; 61 % ont déjà reçu le bortézomib et 86 % le bortézomib ou un immunomodulateur. Tous les patients ont déjà été traités par un corticostéroïde.

Bien qu'il y ait des différences entre l'essai clinique TOURMALINE-MM1 et l'étude China Continuation quant aux caractéristiques initiales des patients, il y a un bon équilibre sur ce plan entre les patients des groupes de traitement qui font l'objet de l'analyse de données regroupées.

### Principaux résultats quant à l'efficacité : allongement de la SSP statistiquement significatif à l'A11 et diminution de l'efficacité à l'A12

La SSP, principal critère d'évaluation de l'efficacité de l'essai clinique TOURMALINE-MM1, est également le principal critère d'évaluation de l'efficacité sur lequel se penche le CEEP. Les principaux critères d'évaluation secondaires sont la SG et les résultats rapportés par les patients. D'après les résultats globaux de l'analyse en intention de traiter, il y a un allongement de la SSP statistiquement significatif à l'A11 (0,74; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,59 à 0,94;  $P = 0,01$ ), tandis que les résultats de l'A12 ne sont pas statistiquement significatifs (0,82; IC à 95 % de 0,67 à 1,0;  $P = 0,0548$ ). Une analyse de sensibilité étudie l'effet du retrait des patients ayant commencé un traitement subséquent avant que la maladie progresse. Dans l'analyse, ces patients sont comptés comme si la maladie avait progressé au moment de l'instauration du nouveau traitement (22 dans le groupe ILd et 32 dans le groupe Ld). L'analyse révèle que la SSP médiane est respectivement de 18,4 mois et de 13,6 mois dans les groupes d'ILd et de Ld (rapport des risques instantanés [RRI] = 0,792;  $P = 0,017$ ). Il n'y a pas de mention de l'intervalle de confiance du RRI. De plus, le demandeur souligne que la poursuite du recrutement au Japon pourrait expliquer la diminution de l'effet thérapeutique constatée à l'A12. Il précise que 17 % des nouveaux événements de SSP pris en compte à l'A12 proviennent du Japon, comparativement à 4 % des événements originaux pris en compte dans l'A11. L'adaptation posologique a été plus intensive chez les derniers patients admis. Enfin, le demandeur ajoute qu'un communiqué diffusé en février 2015 selon lequel les résultats de l'analyse principale sont concluants pourrait avoir faussé les résultats en influençant par la suite les décisions des médecins quant au traitement. Le Comité prend bonne note de ces justifications tout en rappelant que les AI successives, portant sur des données de plus en plus complètes, devraient en principe confirmer les premières analyses, sans égard aux clarifications susmentionnées. Quant au constat d'effet diminué à l'A12, le CEEP se demande si l'ampleur de l'effet observé à l'A11 est fiable. Il conclut que le bénéfice de SSP dont il est fait état dans les résultats globaux de l'essai clinique est incertain. Pour ce qui est des critères d'évaluation secondaires, la signification statistique n'a pas été établie pour la SG à l'A11, à l'A12 ou à la dernière analyse. L'analyse finale est toujours à venir.

Quant aux résultats de l'étude China Continuation et de l'analyse de données combinées, ils abondent dans le même sens que les résultats de l'essai clinique TOURMALINE en ce qu'ils sont favorables au traitement par ILd (réduction de 58 % du risque de décès dans le groupe ILd comparativement au groupe Ld; RRI = 0,419; IC à 95 % de 0,242 à 0,726;  $p = 0,001$ ). L'étude China Continuation n'a pas prévu de plan d'analyse statistique et son effectif est de petite taille. Sachant que ces données étaient nécessaires pour satisfaire des exigences réglementaires en Chine, le Comité convient tout de même qu'aucun fondement biologique ne peut expliquer une réponse différente chez les patients asiatiques que chez les patients en général. Il n'est pas convaincu que le bénéfice de survie globale observé dans l'étude China Continuation est un résultat véritablement fondé compte tenu de l'effectif peu nombreux de l'étude, de l'absence de plan d'analyse statistique en bonne et due forme et de l'absence de démonstration d'un bénéfice de survie globale dans l'essai clinique plus vaste TOURMALINE.

Après la parution de la recommandation initiale du CEEP, le demandeur dans sa rétroaction indique deux sources de données qui ne sont pas des ECR (une étude prospective observationnelle et un registre de patients) qui offrent des données sur un sous-groupe de patients pour qui une option de traitement destinée à la voie orale viendrait combler un besoin certain, soit les personnes âgées et les patients frères. Comme les critères d'inclusion prévus au protocole de la revue systématique du PPEA précisent que seuls des ECR seront retenus, ces études ont été exclues. Par ailleurs, le CEEP a déjà évalué l'efficacité et l'innocuité du traitement combiné ILd en troisième intention. Après examen des données probantes disponibles à ce moment-là, à savoir les résultats d'une analyse par sous-groupe de l'essai clinique TOURMALINE-MM1, le Comité n'a pas recommandé le remboursement dans cette population de patients. Il estime qu'une nouvelle demande de remboursement devra être présentée pour évaluer toute nouvelle ou autre analyse portant sur ce sous-groupe de patients. Le demandeur mentionne également la difficulté de démontrer un avantage de SG dans un contexte où les patients reçoivent plusieurs traitements successifs. Cela est vrai, néanmoins, d'autres médicaments, dont le daratumumab combiné à d'autres médicaments, ont fait la preuve d'un avantage de SG dans ce même contexte. Enfin, le Comité rappelle que même si la seconde analyse intermédiaire n'avait pas de visée inférentielle, les analyses intermédiaires subséquentes qui, par définition, portent sur des données plus complètes ne devraient pas démontrer une diminution du bénéfice de SSP. Il en conclut donc que l'ampleur du bénéfice de SSP rapporté dans les résultats de l'analyse en intention de traitement de l'essai clinique est éminemment incertaine.

### Résultats rapportés par les patients : maintien de la qualité de vie dans les deux groupes de traitement

Les résultats rapportés par les patients sont recueillis à l'aide du Quality of Life Questionnaire–Core 30 module de l'European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC QLQ-C30) et du module adapté au myélome (EORTC QLQ-MY20). Au terme d'un suivi médian de 23 mois, il n'y a pas de différence significative entre les deux troupes de traitement du point de vue des scores de qualité de vie liée à la santé (QVLS). Aucune différence n'est observée avec le groupe du placebo quant à l'état de santé général. Les données probantes disponibles démontrent que la qualité de vie des patients traités par ILd ne se détériore pas comparativement à celle des patients traités par Ld et comparativement aux scores initiaux.

### Innocuité : profil de toxicité maîtrisable

Le traitement combiné ILd est en général bien toléré. L'analyse au terme de 23 mois illustre que le nombre de patients subissant un événement indésirable (EI) à tout le moins ou un EI de grade 3 ou plus est similaire dans les deux groupes. Les groupes sont similaires également pour ce qui est des abandons pour cause d'EI. Au début de l'étude, 197 patients sont aux prises avec de la neuropathie périphérique classée comme affection comorbide; au cours de l'étude, 175 patients rapportent des symptômes de neuropathie périphérique. De ce groupe de patients, 27 (15 %) (14 dans le groupe ILd et 13 dans le groupe Ld) mentionnent l'aggravation de leurs manifestations de neuropathie périphérique au cours de l'étude. Du groupe de patients aux prises avec de la neuropathie périphérique, cinq du groupe de l'ixazomib et quatre du groupe du placebo ont cessé le traitement assigné. La proportion des EI (tous grades confondus, grade 3 et grade 4) survenant chez  $\geq 10$  % des patients dans un groupe comme dans l'autre demeure constante au cours des 23 mois du suivi et à la dernière analyse. Somme toute, le Comité conclut que le profil de toxicité du traitement combiné ILd est maîtrisable.

L'analyse des données regroupées de l'essai TOURMALINE-MM1 et de l'étude China Continuation portant sur un sous-groupe de patients asiatiques révèle que la tolérabilité des effets secondaires concorde avec les résultats sur l'innocuité de la vaste étude mondiale.

### Besoin et fardeau de la maladie : régime thérapeutique en administration par la voie orale

En dépit d'avancées notables dans le traitement du myélome multiple et l'espérance de vie des patients, la maladie est toujours incurable et elle récidive tôt ou tard après le traitement de première intention. Selon les estimations, il y a eu 2 900 nouveaux cas de myélome multiple et 1 450 décès des suites de ce cancer en 2018 au Canada. L'âge médian au diagnostic est d'environ 69 ans et l'incidence de la maladie est légèrement plus élevée chez les hommes que chez les femmes. Bien que ce cancer soit très hétérogène, le taux de survie net en cinq ans standardisé selon l'âge est de 42 % chez les patients canadiens, à l'exception des patients du Québec.

Quel que soit le traitement de première intention, la maladie récidivera et devra être traitée à nouveau. Il n'y a pas de traitement unique universel du myélome récidivant ou réfractaire. Le choix du traitement sera fonction des résultats produits par les traitements antérieurs, de l'état du patient, de la tolérance escomptée aux effets indésirables et de l'offre d'options de traitement. Au bout du compte, les options de chimiothérapie les plus efficaces en diverses combinaisons seront proposées au patient au fil du temps. Des cliniciens experts s'entendent pour insister sur l'importance de commencer par les traitements combinés efficaces, supérieurs et sûrs, de ne pas « les réserver pour plus tard ». En général, cette façon de faire est garante d'une SSP et d'une SG plus longues, et d'une meilleure qualité de vie liée à la santé. Si le patient n'est pas admissible à une trithérapie, la bithérapie composée de carfilzomib et de dexaméthasone constitue une option. Le traitement du myélome multiple évolue rapidement au fil de l'arrivée de

nouveaux médicaments. Dans un arsenal thérapeutique où la voie intraveineuse ou sous-cutanée est incontournable à l'heure actuelle, l'ixazomib est le premier inhibiteur du protéasome offrant la possibilité d'une trithérapie pouvant être administrée uniquement par la voie orale.

### Commentaires de cliniciens inscrits : l'avantage du traitement oral chez les personnes âgées et les patients qui ne peuvent se déplacer loin pour recevoir le traitement

L'ACMTS a reçu des commentaires du réseau de recherche sur le cancer de Myélome Canada et du comité consultatif sur les médicaments en hématologie d'Action Cancer Ontario. Les options financées à l'heure actuelle dans le traitement de deuxième intention ou subséquent du myélome multiple sont CLd, Cd, Ld, V et Pom-Dex. Le remboursement de DLd et de DVd a été autorisé récemment. CLd représente le comparateur le plus approprié remboursé à l'heure actuelle, mais pour certains patients ce n'est pas une option en raison d'une insuffisance cardiaque ou parce qu'ils ne peuvent se rendre à l'établissement où le carfilzomib est administré par la voie intraveineuse.

Conformément à l'essai clinique TOURMALINE-MM1, les patients admissibles sont ceux chez qui la maladie a récidivé en dépit d'un à trois traitements antérieurs. Les cliniciens estiment qu'il y a un besoin à combler dans les provinces étendues géographiquement où les patients ont de longues distances à franchir (trois à six heures de route) pour se rendre à la clinique où est offert le traitement. Ils sont unanimes à penser qu'un traitement oral serait particulièrement utile aux patients âgés, surtout ceux atteints d'une affection cardiaque, et aux patients habitant loin d'un centre de traitement. En outre, l'ixazomib serait l'option préférable chez les patients frêles en l'absence de contre-indications et chez les patients atteints de troubles comorbides ou présentant une intolérance qui ne peuvent utiliser un autre inhibiteur du protéasome (IP). Les cliniciens estiment que si un patient est réfractaire à un traitement combiné formé d'un IP, de lénalidomide et de dexaméthasone, il ne devrait pas passer à un autre IP associé au lénalidomide et à la dexaméthasone. Ce passage serait toutefois approprié s'il s'agit d'une intolérance. Enfin, le traitement combiné ILd pourrait être bénéfique chez les patients à haut risque en raison de leur profil cytogénétique, notamment en cas de délétion 17p.

Les deux groupes de cliniciens conviennent que l'ixazomib ne remplacerait pas les traitements actuels, mais deviendrait une option pour les patients qui ne peuvent ou ne veulent pas prendre le carfilzomib. Ils ajoutent qu'un certain nombre de facteurs sont à prendre en considération avant de choisir le traitement, dont l'âge, la myélosuppression, la commodité de l'administration, l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance rénale, les autres troubles comorbides et la tolérabilité. Selon toute probabilité, les patients qui ont déjà été traités par le carfilzomib ne seront pas de bons candidats au traitement par l'ixazomib. Enfin, les patients réfractaires au lénalidomide ne seraient pas non plus des candidats au traitement combiné ILd.

Après avoir examiné les commentaires des cliniciens, le Comité convient que le traitement oral combiné ILd qui peut s'administrer à domicile peut être particulièrement utile aux patients qui habitent loin d'un centre de traitement. Il rappelle toutefois que d'autres trithérapies ont fait la preuve de leur efficacité dans cette indication et constituent des options de traitement.

### Valeurs et attentes des patients

#### Valeurs des patients atteints d'un myélome multiple : traitement oral efficace, maîtrise des symptômes et des effets secondaires du traitement, amélioration de la qualité de vie

Le CEEP examine les commentaires d'un groupe de défense des intérêts des patients, Myélome Canada, qui reprennent de l'information collectée par des sondages et des entrevues effectués dans la période allant de 2016 à 2018 pour les besoins de trois évaluations du PPEA. Les symptômes de la maladie les plus importants à maîtriser sont les infections, les problèmes rénaux, la mobilité, la douleur, la fatigue, la neuropathie et l'essoufflement. Les aspects de la vie les plus touchés par la maladie sont la capacité d'occuper un emploi, puis l'exercice physique, les déplacements, le bénévolat, la concentration, les tâches ménagères, les obligations familiales et le temps en famille.

Les patients interrogés ont été traités par divers médicaments, dont le bortézomib, le lénalidomide, la greffe autologue de cellules souches, le melphalan, le cyclophosphamide, le pomalidomide, la thalidomide, VAD et l'allogreffe de cellules souches. Les effets secondaires du traitement sont la fatigue, la neuropathie, l'insomnie, les troubles gastriques, la nausée, l'essoufflement, la douleur et la confusion.

Pour la majorité des patients, l'accès au traitement n'a pas posé de difficultés, alors que 23 % ont éprouvé des problèmes, que ce soit l'inadmissibilité au traitement, le non-remboursement du médicament, les déplacements pour recevoir le traitement ou le coût des médicaments. Les principales répercussions financières du traitement relèvent du coût des médicaments, des coûts de stationnement, des déplacements, de la perte de revenu découlant de l'absentéisme au travail et des coûts d'hébergement.

Des aidants indiquent que le fait de prendre soin d'un proche atteint d'un myélome entrave leur capacité à se déplacer et à passer du temps en famille et avec les amis.

Le CEEP conclut que les résultats de l'essai clinique TOURMALINE-MM1 s'alignent sur les valeurs des patients qui accordent de l'importance à l'offre d'options de traitement supplémentaires au profil de toxicité maîtrisable et qui peuvent maintenir la qualité de vie. La voie d'administration orale correspond également aux attentes des patients, puisque le régime thérapeutique en entier pourrait être administré à la maison.

Dans sa rétroaction à la parution de la recommandation initiale, le groupe de défense des patients s'est dit déçu de constater qu'il est fait abstraction d'un sous-groupe de patients pour qui le traitement combiné ILd serait utile (p. ex., les patients pour qui la tolérabilité et la facilité d'administration sont importantes). Le CEEP rappelle que les patients qui ont reçu deux traitements successifs ou plus, qui sont en général frères et tolèrent mal les traitements, ont déjà été évalués dans ce contexte en fonction des données de l'essai clinique TOURMALINE-MM1. Il avait alors recommandé de ne pas rembourser ILd chez ces patients en raison de l'incertitude considérable des données probantes. Par ailleurs, il prend bonne note de la rétroaction des patients qui louent la place accordée à l'opinion de patients dans la recommandation initiale et il souligne à nouveau l'utilité et l'importance de l'expérience des patients qui l'éclaire dans ses délibérations et ses recommandations.

### Valeurs des patients au sujet du traitement : maintien de la qualité de vie et maîtrise de la maladie et des symptômes

Les attentes des patients à l'égard du médicament à l'étude sont l'amélioration ou le maintien de la qualité de vie, la maîtrise ou l'atténuation des effets secondaires, la maîtrise de la maladie, l'accès à des traitements efficaces et la maîtrise des symptômes. La majorité des patients (97 %) juge très important l'accès à des traitements efficaces, alors que 86 % estiment très importante la possibilité de choisir le traitement en fonction des effets secondaires connus des médicaments. La maîtrise de la maladie, l'espérance de vie prolongée, la rémission et des effets secondaires moindres sont les attentes des patients à l'égard du traitement ILd selon un sondage récent (2018).

Du lot des patients exprimant des observations, 32 ont été traités par ILd. Des 16 qui ont répondu aux questions, 75 % affirment que le traitement ILd a maîtrisé la maladie, 62,5 % qu'il a prolongé leur vie, 56,25 % qu'il a induit une rémission, 43,75 % qu'il a amélioré leur qualité de vie, 37,5 % qu'il a occasionné moins d'effets secondaires que les autres traitements et 37,5 % qu'il leur a permis de mener une vie normale. La majorité des patients (86 %) estime que les résultats du traitement sont positifs. À la question de savoir à quel point le traitement ILd est efficace dans la maîtrise du myélome, 44 % le qualifient de très efficace, 25 % d'efficace et 19 % d'extrêmement efficace. Ces réponses sont comparables à celles des patients interrogés en 2016 dans le cadre de l'examen du traitement combiné ILd chez les patients ayant reçu déjà deux traitements ou plus et chez les patients à haut risque cytogénétique ayant reçu déjà un traitement. La majorité des patients (62,5 %) souligne que l'administration d'ILd n'est pas associée à des effets négatifs, tandis que 37,5 % ont subi des effets négatifs. La plupart des patients (75 %) indiquent que le traitement combiné ILd est très tolérable ou tolérable. Le quart des patients traités par ILd juge que leur qualité de vie était excellente, 31,25 % la qualifient de bonne, 18,75 % de passable, 12,5 % de très bonne et 12,5 % de mauvaise.

Les commentaires des patients traités par l'ixazomib concordent avec les résultats de l'essai clinique TOURMALINE-MM1, selon lesquels la qualité de vie des patients ne s'est pas détériorée et le profil de toxicité de l'ixazomib est maîtrisable. Cependant, les estimations de l'effet clinique de l'ixazomib sur la SSP et la SG sont éminemment incertaines. Tout bien pesé, le Comité conclut que le traitement combiné ILd correspond aux attentes et aux valeurs des patients en ce qu'il constitue une option de traitement supplémentaire qui s'administre entièrement par la voie orale, qu'il maintient la qualité de vie et dont le profil de toxicité est maîtrisable.

## ÉVALUATION ÉCONOMIQUE

### Modèle économique présenté : analyse cout/efficacité et analyse cout/utilité

Le groupe d'orientation économique (GOE) du PPEA a effectué une analyse cout/efficacité et une analyse cout/utilité comparant ILd à des options pertinentes (Ld, CLd, DVd, DLd) dans le traitement de deuxième intention ou d'intention subséquente du myélome multiple.

## Fondement du modèle économique : intrants cliniques provenant d'une analyse par sous-groupe et d'une analyse en intention de traiter

Les couts pris en compte dans l'analyse sont le cout d'acquisition des médicaments, le cout des médicaments administrés en concomitance, le cout de l'hospitalisation, le cout de l'administration et de la surveillance des médicaments, le cout de la prise en charge des événements indésirables, le cout des traitements une fois que la maladie a progressé et le cout des soins palliatifs.

Les effets cliniques pris en compte dans l'analyse sont la SSP évaluée à l'AI1 et la SG selon la plus récente analyse dans l'essai clinique TOURMALINE-MM1, et leur extrapolation au-delà de la période de l'essai clinique. L'estimation de l'effet clinique des comparateurs pertinents repose sur une MER. Les autres effets cliniques pris en considération sont la durée du traitement, les événements indésirables et les valeurs d'utilité tirées de l'essai clinique.

## Couts liés au médicament : ixazomib à prix fixe, complexité du schéma posologique de la trithérapie formée d'ixazomib

L'ixazomib coute 2 964,65 \$ la capsule de 2,3 mg, de 3 mg ou de 4 mg. À la posologie recommandée de 4 mg (une capsule) par la voie orale une fois par semaine aux jours 1, 8 et 15 du cycle de 28 jours, l'ixazomib coute 317,64 \$ par jour ou 8 893,95 \$ par cycle de 28 jours.

Le carfilzomib coute 1 533,33 \$ le flacon à usage unique de 60 mg.

- Au cycle 1, à la posologie recommandée de 20-27 mg/m<sup>2</sup> aux jours 1, 2, 8, 9, 15 et 16, le carfilzomib coute 328,57 \$ par jour ou 9 199,98 \$ par cycle de 28 jours.
- Aux cycles 2 à 12, à la posologie recommandée de 27 mg/m<sup>2</sup> aux jours 1, 2, 8, 9, 15 et 16, le carfilzomib coute 328,57 \$ par jour ou 9 199,98 \$ par cycle de 28 jours.
- Aux cycles 13 à 18, à la posologie recommandée de 27 mg/m<sup>2</sup> aux jours 1, 2, 15 et 16, le carfilzomib coute 219,05 \$ par jour et 6 133,32 \$ par cycle de 28 jours.

Le lénalidomide coute 8 904 \$ l'emballage de 21 capsules à 25 mg. À la posologie recommandée de 25 mg par la voie orale aux jours 1 à 21 du cycle de 28 jours, le lénalidomide coute 318 \$ par jour ou 8 904 \$ par cycle de 28 jours.

La dexaméthasone coute 30 \$ l'emballage de 50 comprimés de 4 mg. À la posologie recommandée de 40 mg par jour les jours 1, 8, 15 et 22 du cycle de 28 jours, la dexaméthasone coute 0,44 \$ par jour ou 12,18 \$ par cycle de 28 jours.

Le daratumumab coute 2 392,08 \$ l'unité de 400 mg. À la posologie recommandée de 16 mg/kg aux jours 1, 8, 15 et 22 des cycles 1 et 2, de 16 mg/kg les jours 1 et 15 des cycles 3 à 6 et de 16 mg/kg le jour 1 à compter du cycle 7, le daratumumab coute :

- 1 366,90 \$ par jour ou 38 273,28 \$ par cycle de 28 jours les cycles 1 et 2.
- 683,45 \$ par jour ou 19 136,64 \$ par cycle de 28 jours les cycles 3 à 6.
- 341,73 \$ par jour ou 9 568,32 \$ par cycle de 28 jours à compter du cycle 7.

Le bortézomib coute 1 402,42 \$ l'emballage de 3,5 mg. À la posologie recommandée de 1,3 mg/m<sup>2</sup> aux jours 1, 4, 8 et 11, le bortézomib coute 200,35 \$ par jour ou 5 609,68 \$ par cycle de 28 jours.

Le pomalidomide coute 500 \$ la capsule de 4 mg. À la posologie recommandée de 4 mg par jour aux jours 1 à 21, le pomalidomide coute 375 \$ par jour ou 10 500 \$ par cycle de 28 jours.

## Estimation du rapport cout/efficacité : pas rentable selon les estimations du demandeur ou les estimations du groupe d'orientation économique

Le CEEP se penche sur la question du rapport cout/efficacité du traitement combiné ILd par comparaison avec le traitement combiné Ld d'après les résultats de l'essai clinique TOURMALINE-MM1 et sur celle du rapport cout/efficacité d'ILd par rapport à d'autres comparateurs pertinents d'après une MER soumise par le fabricant. Il constate que le traitement combiné ILd n'est pas rentable selon les estimations présentées ni selon les estimations provenant des analyses du GOE. Le modèle soumis repose sur l'hypothèse voulant que le traitement combiné ILd soit avantageux sur le plan de la SG par rapport à la bithérapie Ld même si l'essai clinique TOURMALINE-MM1 ne démontre pas de bénéfice de SG jusqu'à maintenant. Dans son analyse, le GOE étudie l'incidence des modifications que voici : l'élimination du bénéfice de SG attribuable au traitement ILd, le raccourcissement de l'horizon temporel qui passe des 25 ans de l'analyse de référence à 15 ans et l'utilisation de valeurs d'utilité provenant de populations canadiennes (barèmes établis dans la population générale du Royaume-Uni pour estimer les valeurs d'utilité dans l'analyse de référence). Cette analyse débouche sur un rapport cout/efficacité différentiel (RCED) de 711 726 \$ l'AVAQ, de loin supérieur aux 466 388 \$ l'AVAQ de

l'analyse de référence. Quant à la comparaison entre ILd et des comparateurs pertinents (DVd, DLd et CLd), les estimations de l'effet clinique tirées de la MER sont empreintes d'une incertitude considérable. Une fois l'estimation du rapport cout/efficacité ajustée en modifiant des intrants du modèle (horizon temporel ramené à 15 ans, élimination du bénéfice de SG et utilisation de valeurs d'utilité adaptées au contexte canadien), ILd a été comparé à d'autres traitements dans une analyse séquentielle qui constate qu'il est plus efficace et plus coûteux que Ld, CLd et DVd, et qu'il est moins efficace et plus coûteux que DLd. D'après les courbes d'acceptabilité du rapport cout/efficacité, qui illustrent l'incertitude des estimations du rapport cout/efficacité des divers traitements combinés, ILd n'est jamais l'option la plus efficiente, quel que soit le seuil de la volonté de payer, et ce, à toutes les itérations de l'analyse probabiliste. Le CEEP conclut donc que le traitement combiné ILd n'est pas rentable que ce soit selon les estimations soumises ou les estimations provenant des analyses du GOE.

Dans sa rétroaction au sujet de la recommandation initiale, le demandeur aborde la question de l'élimination du bénéfice de SG prévu. À son avis, l'analyse fait abstraction de la MER, qui est utilisée pour étayer l'efficacité relative des médicaments dans l'analyse séquentielle. En réaction, le GOE précise la visée de son analyse, soit l'étude de l'incertitude du bénéfice de SG estimé vu que l'essai clinique TOURMALINE-MM1 ne démontre pas un avantage de SG avec ILd. Il ajoute que la MER est bel et bien utilisée pour étayer d'autres comparaisons.

## FAISABILITÉ DE L'ADOPTION

### Aspects à prendre en considération dans la mise en œuvre et impact budgétaire : administration orale, comparaison indirecte avec d'autres trithérapies pertinentes

Le Comité aborde la question de la faisabilité de la mise en œuvre d'une recommandation de financement du traitement combiné ILd. Comme il ne recommande pas le remboursement de ce traitement, il n'est pas nécessaire de discuter des questions de mise en œuvre ayant trait à la possibilité de généraliser les résultats de l'essai clinique, comme la séquence des traitements et l'utilisation hors indication. L'administration par la voie orale est un élément favorable. Par ailleurs, le Groupe consultatif provincial (GCP) est préoccupé par l'éventualité de demandes d'utilisation d'ILd dans le traitement de première intention, mais le CEEP juge qu'il est hors de propos de s'attaquer à cette question dans le cadre du présent examen. Aussi, il n'y a pas de données probantes issues de comparaisons directes entre ILd et DVd, DLd ou CLd, des comparateurs pertinents dans cette indication. Bien que la MER soumise par le fabricant offre des données probantes indirectes, l'analyse comporte des limites qui restreignent la possibilité de tirer des conclusions des résultats présentés et des RCED qui en découlent. À l'instar du GCP, le Comité convient que l'ajout de l'ixazomib à la bithérapie Ld aurait un important impact budgétaire, puisque la population de patients ayant déjà reçu un traitement est nombreuse.

## Au sujet de la recommandation

### Le Comité d'experts en examen du PPEA

Le Comité d'experts en examen (CEEP) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS formule ses recommandations conformément à son cadre de délibération. Voici les membres du Comité et leur fonction :

D <sup>re</sup> Maureen Trudeau, oncologue (présidente)	D <sup>re</sup> Leela John, pharmacienne
D <sup>re</sup> Catherine Moltzan, oncologue (vice-présidente)	D <sup>r</sup> Anil Abraham Joy, oncologue
Daryl Bell, patient substitut	D <sup>re</sup> Christine Kennedy, médecin de famille
D <sup>r</sup> Kelvin Chan, oncologue	D <sup>r</sup> Christian Kollmannsberger
Lauren Flay Charbonneau, pharmacienne	Cameron Lane, patient
D <sup>r</sup> Matthew Cheung, oncologue	D <sup>r</sup> Christopher Longo, économiste de la santé
D <sup>r</sup> Winson Cheung, oncologue	Valerie McDonald, patiente
D <sup>r</sup> Henry Conter, oncologue	D <sup>re</sup> Marianne Taylor, oncologue
D <sup>r</sup> Avram Denburg, oncologue pédiatre	D <sup>re</sup> W. Dominika Wranik, économiste de la santé

Tous les membres ont participé aux délibérations et au vote sur la recommandation initiale, à l'exception des personnes suivantes :

- Daryl Bell, qui n'a pas voté en raison de sa fonction de patient substitut.

Tous les membres ont participé aux délibérations et au vote sur la recommandation finale, à l'exception des personnes suivantes :

- Le D<sup>r</sup> Avram Denburg qui n'était pas présent à la réunion.
- Daryl Bell, qui n'a pas voté en raison de sa fonction de patient substitut.

### Conflits d'intérêts

Tous les membres du Comité d'experts en examen du PPEA sont tenus de se conformer aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts dans le cadre du PPEA; la déclaration de conflits d'intérêts de chaque membre paraît à la page du site Web de l'ACMTS et les membres du CEEP doivent l'actualiser le cas échéant et divulguer les conflits d'intérêts au fur et à mesure. En ce qui concerne l'examen de l'ixazomib (Ninlaro) dans le traitement du myélome multiple, cinq membres sont en conflit d'intérêts réel, possible ou perçu, et conformément aux *Lignes directrices sur les conflits d'intérêts du PPEA*, aucun d'eux n'a été exclu du vote.

### Sources d'information consultées

Pour éclairer ses délibérations, le CEEP a à sa disposition le rapport d'orientation clinique et le rapport d'orientation économique du PPEA, qui comprennent le résumé des observations de groupes de défense des intérêts de patientes, de cliniciens inscrits et du Groupe consultatif provincial ainsi que la version originale des observations de groupes de défense des intérêts de patients. Les rapports d'orientation sont rédigés dans le cadre du processus d'examen du PPEA et sont diffusés sur le site Web. Pour plus de renseignements, veuillez consulter ces rapports d'orientation.

### Consultation d'information du domaine public

Pour le PPEA, il est essentiel que les recommandations du CEEP s'appuient sur de l'information pouvant être diffusée publiquement. Toute l'information transmise au CEEP aux fins de délibération a été traitée conformément aux lignes directrices de divulgation d'information dans le cadre du PPEA.

### Usage de la présente recommandation

La présente recommandation du CEEP ne saurait tenir lieu d'avis ou de conseils professionnels. Elle se veut utile aux dirigeants et aux décideurs 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. La recommandation, à laquelle des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusée à titre d'information et d'éducation exclusivement et elle ne saurait remplacer le discernement ou le jugement du clinicien dans la prise en charge d'un patient en particulier, un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions ni l'avis ou l'opinion en bonne et due forme d'un médecin.

## Avis de non-responsabilité

Le PPEA n'offre pas de garantie, et ne saurait être tenu responsable, quant à l'exactitude, à l'exhaustivité ou à l'utilité de l'information, des médicaments, des thérapies, des traitements, des produits, des processus ou des services dont il est question ici. L'information est fournie telle quelle et il revient à l'utilisateur de la vérifier et de consulter un médecin pour savoir si elle s'applique dans son cas. Le PPEA ne saurait être tenu responsable de l'utilisation qui est faite de l'information contenue dans le présent document. Celui-ci se compose d'interprétations, d'analyses et d'opinions à propos de l'information provenant de sociétés pharmaceutiques, de comités de thérapie du cancer et d'autres sources. Le PPEA n'est pas responsable de l'utilisation de ces interprétations, analyses et opinions. Conformément aux principes directeurs qui ont présidé à la création du PPEA, toute constatation énoncée par lui n'est pas contraignante pour un organisme ou un bailleur de fonds. Le PPEA décline par les présentes toute responsabilité quant à l'utilisation faite des rapports qu'il produit (il est ici entendu que le mot « utilisation » désigne, sans toutefois s'y limiter, la décision d'un bailleur de fonds ou d'un autre organisme de faire sienne ou de passer outre une interprétation, une analyse ou une opinion énoncée dans un document du PPEA).