

COMITÉ D'EXPERTS EN EXAMEN DU PPEA (CEEP)

Recommandation finale au sujet du lénalidomide (Revlimid) combiné avec le bortézomib et la dexaméthasone dans le traitement du myélome multiple

Médicament	Lénalidomide (Revlimid)
Critère de remboursement demandé	Combiné avec le bortézomib et la dexaméthasone à dose basse dans le traitement du myélome multiple nouvellement diagnostiqué chez le patient pour qui la greffe de cellules souches n'est pas prévue.
Demandeur	Celgene
Fabricant	Celgene
Date de l'avis de conformité	Non disponible
Date de présentation de la demande	Le 21 décembre 2018
Parution de la recommandation initiale	Le 31 mai 2019
Parution de la recommandation finale	Le 19 juin 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

Après avoir examiné la rétroaction des parties prenantes admissibles, les membres du CEEP ont estimé que les critères de conversion rapide d'une recommandation initiale en recommandation finale étaient remplis et qu'il n'y avait pas lieu de revoir la recommandation initiale.

Coût du médicament	
Coût approximatif du médicament par patient, par mois (28 jours) :	<p>Le lénalidomide coûte 424 \$ la capsule de 25 mg, 403 \$ la capsule de 20 mg, 382 \$ la capsule de 15 mg, 361 \$ la capsule de 10 mg et 340 \$ la capsule de 5 mg.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dans le traitement d'induction, le lénalidomide coûte 282,67 \$ par jour ou 7 914,67 \$ par cycle de 28 jours (25 mg par la voie orale une fois par jour les jours 1 à 14 du cycle de 21 jours [8 cycles au maximum]). • Dans le traitement d'entretien (à compter du 9^e cycle), le lénalidomide coûte 424 \$ par jour ou 11 872 \$ par cycle de 28 jours (25 mg par la voie orale une fois par jour les jours 1 à 21 du cycle de 28 jours [jusqu'à la progression de la maladie]).

<p>Recommandation du CEEP</p> <p><input type="checkbox"/> Rembourser</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Rembourser sous réserve de critères cliniques ou de conditions*</p> <p><input type="checkbox"/> Ne pas rembourser</p> <p>*Si les conditions ne sont pas respectées, le CEEP recommande alors de ne pas rembourser le médicament.</p>	<p>Le CEEP recommande le remboursement du lénalidomide (Revlimid) combiné avec le bortézomib et la dexaméthasone à dose basse dans le traitement du myélome multiple nouvellement diagnostiqué chez le patient pour qui la greffe de cellules souches n'est pas prévue, si et seulement si la condition ci-dessous est remplie :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Voir à la faisabilité de l'adoption (impact budgétaire). <p>Le remboursement devrait être accordé au patient en bon état fonctionnel, et le traitement (lénalidomide combiné à la dexaméthasone à basse dose dans le traitement d'entretien) devait se poursuivre jusqu'à l'apparition d'effets toxiques inacceptables ou la progression de la maladie. Le CEEP formule cette recommandation, car il est convaincu du bénéfice clinique net du lénalidomide combiné au bortézomib et à la dexaméthasone à dose basse (VLd) comparativement au lénalidomide avec dexaméthasone (Ld) dans ce contexte sur la foi de l'allongement de la survie sans progression et de la survie globale statistiquement significatif et d'importance clinique, et d'un profil de toxicité maîtrisable. Le Comité estime également que VLd correspond aux valeurs et aux attentes des patients en ce qu'il constitue un traitement qui maîtrise la maladie et ses symptômes et que son profil de toxicité est maîtrisable.</p> <p>Le CEEP conclut que VLd peut être rentable, au prix courant, comparativement à Ld. Par ailleurs, il ne peut se prononcer de manière éclairée quant à la comparaison entre VLd et le schéma cyclophosphamide, bortézomib et dexaméthasone (CyBorD). Bien qu'il juge que VLd procure probablement un bénéfice clinique net comparativement au schéma CyBorD, en l'absence d'estimations fiables du rapport coût/efficacité comparatif de VLd et de CyBorD, la rentabilité demeure inconnue. Selon ce que VLd déplacera quand il accaparerait une part du marché (Ld ou CyBorD), l'impact budgétaire peut être substantiel étant donné que le traitement CyBorD est beaucoup moins coûteux que VLd. Le CEEP est préoccupé par le fait que l'impact budgétaire réel soit sous-estimé.</p>
---	---

Prochaines étapes possibles pour les parties prenantes

Séquence optimale des traitements si la maladie progresse pendant le traitement par lénalidomide combiné avec bortézomib et dexaméthasone

Le CEEP conclut que l'ordre optimal des traitements du myélome multiple nouvellement diagnostiqué chez le patient pour qui la greffe de cellules souches n'est pas prévue est inconnu. Donc, il ne peut pas formuler une recommandation éclairée par des données probantes au sujet de la séquence des traitements. Les provinces devront se pencher sur cette question à la mise en œuvre de la recommandation de remboursement de VLd, et il serait avantageux qu'elles collaborent à l'élaboration d'une directive pancanadienne uniforme quant à la séquence optimale des traitements.

Impact budgétaire et faisabilité de l'adoption

Dans l'analyse du demandeur, la part de marché de VLd dans le scénario voulant que le traitement soit remboursé empiète sur celle du melphalan plus prednisone plus bortézomib (VMP), traitement combiné qui n'est pas d'usage courant au Canada. Le CEEP convient que VLd remplacera plutôt Ld ou CyBorD (sous réserve d'une analyse pour déterminer le rapport cout/efficacité de CyBorD comparativement à VLd). Selon le traitement qui verra sa part de marché diminuer au profit de VLd (Ld ou CyBorD), l'impact budgétaire pourrait être substantiel, car CyBorD est beaucoup moins coûteux que VLd.

Besoin limité dans le temps pour les patients qui ont récemment commencé le traitement par Ld

À la mise en œuvre de la recommandation de remboursement de VLd, les provinces et les territoires pourraient souhaiter se pencher sur la question du besoin limité dans le temps de l'ajout du bortézomib (V) au schéma thérapeutique des patients qui ont récemment commencé le traitement par Ld. Toutefois, cela pourrait ne pas s'appliquer au patient qui est traité par Ld depuis un certain temps et qui répond bien au traitement.

Remarque : Les questions du Groupe consultatif provincial (GCP) sont abordées en détail dans le résumé des délibérations du CEEP et dans un tableau récapitulatif à l'annexe 1.

Résumé des délibérations du CEEP

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

Le myélome multiple est un cancer incurable qui naît dans les plasmocytes; il compte pour 1,3 % à 1,5 % de tous les nouveaux cancers au Canada. Son incidence est estimée à 2 900 nouveaux cas chaque année, et l'on recense 1 450 décès par an des suites de la maladie. L'âge médian au diagnostic est de 69 ans et le taux de survie globale en cinq ans est estimé à 48,5 %. Sans traitement efficace, le myélome multiple entraîne une considérable détérioration de la qualité de vie et il est à coup sûr mortel. Dans environ la moitié des cas nouvellement diagnostiqués, la greffe de cellules souches n'est pas une option en raison de l'âge avancé, d'affections concomitantes ou d'un piètre état fonctionnel. La sélection du patient en vue d'une greffe de cellules souches autologue (GCSA) est à la discrétion du médecin traitant. Les traitements de première intention offerts à l'heure actuelle au Canada aux patients qui ne sont pas admissibles à la greffe sont le traitement combinant le bortézomib, un antinéoplasique alcoylant (melphalan ou cyclophosphamide) et un corticostéroïde, ou le traitement combinant le lénalidomide et la dexaméthasone. Quels que soient le choix et la durée du traitement de première intention, le myélome réapparaîtra dans la vaste majorité des cas et devra être traité à nouveau; par conséquent, le CEEP est d'avis qu'il y a un besoin à combler pour ce qui est de traitements plus efficaces de la maladie à ce stade.

La revue systématique du PPEA couvre un essai clinique de phase III, en mode ouvert et à répartition aléatoire, l'étude SWOG-S0777, qui compare le lénalidomide (Revlimid) combiné avec le bortézomib (Velcade) et la dexaméthasone à dose basse (VLd) et le lénalidomide avec la dexaméthasone à dose basse (Ld) des points de vue de l'efficacité et de l'innocuité dans le traitement de première intention du myélome multiple nouvellement diagnostiqué chez le patient pour qui la greffe de cellules souches n'est pas prévue. L'étude SWOG-S0777 démontre que le traitement par VLd se traduit par un allongement de la survie sans progression (SSP) et de la survie globale (SG) statistiquement significatif et d'importance clinique par rapport au traitement par Ld. La SG est un résultat qui n'est pas souvent chiffré dans les études sur le myélome, et sa prolongation revêt de l'importance en pratique clinique. L'essai clinique SWOG-S0777 ne mesure pas la qualité de vie. À l'instar du groupe d'orientation clinique (GOC) du PPEA, le Comité convient que les effets toxiques sont maîtrisables. En outre, à la dose de bortézomib utilisée au Canada (dose sous-cutanée hebdomadaire) comparativement à la posologie utilisée dans l'essai clinique SWOG-S0777, soit une dose intraveineuse deux fois par semaine, la toxicité du traitement sera bien moindre, en particulier la neuropathie. Ainsi, les effets toxiques observés au cours de l'essai clinique sont probablement une surestimation de ce qui se produirait dans la réalité. Somme toute, le CEEP convient du bénéfice clinique net du VLd comparativement au Ld dans le traitement du myélome multiple nouvellement diagnostiqué lorsque la greffe de cellules souches n'est pas envisageable.

Quant à la possibilité de généraliser les résultats de l'essai clinique SWOG-S0777, elle est établie d'après des données probantes collectées en situation réelle d'utilisation (données probantes concrètes) au sujet de l'efficacité de Ld par rapport à celle de CyBorD en l'absence de données probantes issues de comparaison directe entre VLd et CyBorD. Il en ressort que Ld et CyBorD sont de même efficacité. Le GOC et les cliniciens inscrits ayant transmis des commentaires sont d'accord sur ce point. Alors, le Comité juge que les données probantes issues de l'essai clinique SWOG-S0777 peuvent s'appliquer à la population de patients qui seraient traités par CyBorD. Comme VLd amène un allongement de la SSP et de la SG statistiquement significatif et d'importance clinique comparativement à Ld, le CEEP conclut que VLd est probablement plus efficace que CyBorD. Pour ce qui est de la question de savoir si la définition d'inadmissibilité à la greffe utilisée dans l'essai clinique SWOG-S0777 est généralisable à la population canadienne, il est à noter qu'au Canada la majorité des patients de 70 ans ou moins ayant peu d'affections concomitantes seraient des candidats à un traitement de première intention à haute dose et à la greffe de cellules souches. Donc, la définition d'inadmissibilité à la greffe est différente de celle utilisée dans l'essai clinique. La différence tient sans doute à des aspects de la pratique clinique, en particulier aux États-Unis au moment de l'étude, où les patients admissibles au nouveau traitement de première intention (schéma contenant le bortézomib ou le lénalidomide) ne sont pas forcément dirigés dans l'immédiat vers la greffe de cellules souches. Même si la définition d'inadmissibilité à la greffe n'est pas la même, le Comité estime que les résultats de l'essai clinique illustrant la supériorité de VLd sur Ld peuvent tout de même être appliqués au Canada. De plus, il convient que les résultats de l'essai clinique SWOG-S0777 peuvent être généralisés aux patients atteints d'un myélome et d'amylose causée par le cancer, mais pas aux patients atteints d'amylose primitive. Enfin, les données probantes, insuffisantes, ne permettent pas d'appuyer ou de réfuter le bienfondé du schéma VLd comme régime d'induction avant la greffe ou comme traitement dans d'autres contextes que le traitement de première intention chez les patients qui ne subiront pas de greffe.

Le CEEP passe en revue les commentaires transmis par un groupe de défense des intérêts de patients. Ceux-ci accordent de l'importance aux options de traitement qui peuvent maîtriser la maladie et ses symptômes, dont le profil de toxicité est maîtrisable et qui peuvent améliorer leur qualité de vie. Comme le traitement VLd allonge la SSP et la SG dans une proportion statistiquement significative et d'importance clinique et qu'il a un profil de toxicité maîtrisable, le Comité constate qu'il correspond aux valeurs et aux attentes des patients. Il est vrai que l'essai clinique SWOG-S0777 ne mesure pas la qualité de vie, mais deux des six patients traités par VLd affirment que le traitement a amélioré leur qualité de vie et leur a permis de mener une vie normale. Tout en étant conscient de la difficulté de repérer des patients traités par un médicament qui fait l'objet d'une évaluation, le Comité n'est pas certain de l'importance de l'opinion de six patients dans la détermination de l'incidence du traitement VLd sur la qualité de vie en l'absence de données à ce propos provenant de l'essai clinique. Les patients estiment que le traitement combiné VLd est tolérable, qu'il améliore leur santé et leur bien-être. Tout bien pesé, le CEEP conclut que le traitement combiné VLd s'aligne sur les valeurs des patients.

Le CEEP se penche sur la question du rapport cout/efficacité du traitement combiné VLd comparativement aux traitements combinés Ld et CyBorD, deux comparateurs pertinents dans la pratique clinique canadienne. Pour ce qui est de la comparaison avec Ld, les estimations du groupe d'orientation économique (GOE) ne sont pas tellement différentes de celles du demandeur. Le GOE a modifié l'intensité de dose (ou l'effet de l'intensité de dose sur le cout du lénalidomide), l'horizon temporel et le cout des soins palliatifs. Comme ces intrants ont peu d'effet sur le rapport cout/efficacité différentiel (RCED), le Comité conclut que le traitement combiné VLd peut être rentable au prix courant comparativement au traitement combiné Ld. Quant à la comparaison entre les traitements combinés VLd et CyBorD, le Comité ne peut se prononcer de manière éclairée quant à la rentabilité de ces deux schémas thérapeutiques. À la lumière de l'opinion du GOC et des cliniciens inscrits et des données probantes concrètes démontrant l'efficacité similaire de Ld et de CyBorD, le CEEP est convaincu du bénéfice clinique net probable du traitement combiné VLd comparativement au traitement combiné CyBorD. Mais même à cela, en l'absence d'estimations fiables du rapport cout/efficacité comparatif de VLd et de CyBorD, la rentabilité demeure inconnue.

Au chapitre de la faisabilité de la mise en œuvre d'une recommandation de financement de VLd, le GOC comme les cliniciens inscrits s'entendent pour dire que des patients peuvent être considérés comme étant inadmissibles à la greffe en raison de l'âge avancé ou d'affections concomitantes ou par choix. Le bortézomib est administré deux fois par semaine dans l'essai clinique SWOG-S0777, alors que dans la pratique clinique au Canada, il serait administré une fois par semaine en injection sous-cutanée selon le GOC. Ce médicament est prescrit pendant huit cycles au maximum et rien ne laisse entrevoir que des patients pourraient devoir être traités plus longtemps. Toutefois, le Comité ne peut formuler une recommandation éclairée par des données probantes au sujet de la poursuite du traitement par le bortézomib au-delà de huit cycles. Quant aux questions de mise en œuvre ayant trait à la séquence des traitements subséquents, des cliniciens inscrits ont mentionné des algorithmes. Néanmoins, l'ordre des traitements subséquents variera selon le traitement de première intention choisi et la réponse à ce traitement, ainsi que selon les caractéristiques individuelles et les troubles comorbides des patients. À l'instar des cliniciens inscrits, le CEEP convient que le traitement de deuxième intention sera probablement un régime contenant du daratumumab et que le traitement de troisième intention et subséquent sera composé de pomalidomide ou de carfilzomib. Enfin, selon le traitement qui verra sa part de marché diminuer au profit du traitement combiné VLd (Ld ou CyBorD), si le traitement combiné VLd est remboursé, l'impact budgétaire pourrait être sous-estimé de beaucoup du fait que le traitement combiné CyBorD est moins couteux que le traitement combiné VLd.

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; et
- les commentaires du Groupe consultatif provincial (GCP) du PPEA.

Des commentaires sur la recommandation initiale du CEEP transmis par :

- un groupe de cliniciens, le comité consultatif sur les médicaments en hématologie d'Action Cancer Ontario;
- le GCP; et
- le demandeur (Celgene).

Dans sa recommandation initiale, le CEEP préconise le remboursement du lénalidomide (Revlimid) combiné avec le bortézomib et la dexaméthasone à dose basse dans le traitement du myélome multiple nouvellement diagnostiqué lorsqu'il n'est pas question de

greffe de cellules souches. D'après la rétroaction au sujet de cette recommandation, le fabricant, le GCP et le groupe de cliniciens inscrits y sont favorables.

Après avoir examiné la rétroaction, le Comité a jugé que la recommandation initiale était admissible à la conversion rapide en recommandation finale sans qu'il soit nécessaire de la réexaminer vu que les parties prenantes s'entendent sur la population de patients pour qui le médicament est recommandé.

Bénéfice clinique global

Portée de la revue systématique du PPEA

La revue systématique a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du lénalidomide (Revlimid) combiné avec le bortézomib et la dexaméthasone par rapport à des comparateurs appropriés dans le traitement du myélome multiple (MM) nouvellement diagnostiqué chez le patient qui ne subira pas de greffe de cellules souches.

Étude retenue : un essai clinique comparatif randomisé

La revue systématique du PPEA porte sur un essai clinique comparatif randomisé (ECR) de phase III, SWOG-S0777, qui compare le lénalidomide (Revlimid) combiné avec le bortézomib (Velcade) et la dexaméthasone à dose basse (VLd) au lénalidomide combiné avec la dexaméthasone à dose basse (Ld). Trois analyses de l'essai clinique SWOG-S0777 sont disponibles, elles reposent sur des périodes de collecte de données ou des tailles d'échantillon différentes (qui s'expliquent par des règles de censure différentes). Les données publiées par Durie et ses collègues en 2017 concernent une période d'observation de 470 patients se terminant le 5 novembre 2015. Un résumé présente une analyse actualisée couvrant la période se terminant le 15 mai 2018 et portant sur 461 patients. Enfin, le rapport d'étude clinique fait état d'analyses couvrant une période se terminant le 5 novembre 2015 et une période se terminant le 1^{er} décembre 2016 et portant sur des échantillons respectifs de 523 et de 460 patients.

En l'absence de données probantes sur l'efficacité et l'innocuité issues de comparaison directe entre VLd et le traitement combinant le cyclophosphamide, le bortézomib et la dexaméthasone (CyBorD), option de traitement pertinente au Canada, l'examen du PPEA porte sur de l'information contextuelle relative à des données probantes de deux sources comparant CyBorD et Ld sur le plan de l'efficacité. Une source présente les constatations d'un ECR comparant CyBorD à Ld dans le traitement du myélome multiple chez des patients inadmissibles à la greffe en Alberta, alors que l'autre (présentée dans un résumé et une communication affichée) est une étude de cohorte rétrospective portant sur 423 patients atteints de MM et inadmissibles à la greffe traités par le cyclophosphamide, le bortézomib et la prednisone (CyBorP)/CyBorD, 160 patients traités par Ld, 204 patients traités par le bortézomib (Velcade), le melphalan et la prednisone (VMP) et 55 patients traités par le bortézomib (Velcade) et la dexaméthasone/prednisone (Vd/VP). D'après l'étude des dossiers relevés, CyBorD et Ld produisent des résultats cliniques similaires. À la lumière de cette information, le CEEP convient que les données probantes de l'essai clinique SWOG-S0777 comparant VLd et Ld peuvent s'appliquer à la population de patients qui seraient traités par CyBorD. Comme le traitement combiné VLd produit un allongement de la SSP et de la SG statistiquement significatif et d'importance clinique comparativement à l'effet de Ld, le Comité conclut que le traitement combiné VLd est probablement plus efficace que le traitement combiné CyBorD.

Population étudiée : population de l'essai représentative de la population de patients au Canada

Les principaux critères d'inclusion sont l'âge de 18 ans ou plus, le myélome nouvellement diagnostiqué et l'hypercalcémie, l'insuffisance rénale, l'anémie et la présence de lésions osseuses (critères CRAB). Dans les trois sources présentant l'essai clinique SWOG-S0777, les caractéristiques initiales des patients recrutés sont similaires. D'après la publication de Durie en 2017, la proportion des personnes de plus de 65 ans dans les groupes de VLd et de LD est respectivement de 38 % et de 48 %. Dans ces deux groupes, l'âge médian est respectivement de 63 ans et de 61 ans, alors que la proportion de femmes est respectivement de 37 % et de 47 %.

La majorité des patients de l'essai clinique SWOG-S0777 sont classés en intention de greffe (69 % dans le groupe VLd et 68 % dans le groupe Ld). Le GOC est d'avis que le terme intention de greffe peut recouvrir le fait que la greffe n'est pas prévue dans le cadre du premier traitement, mais qu'elle pourrait être offerte par la suite, peut-être dans le cadre du premier traitement, mais plus probablement en cas de rechute. Au Canada, en général, la greffe fait partie du traitement de première intention; l'essai clinique SWOG-S0777 illustre plutôt la pratique clinique étatsunienne qui veut que le patient puisse se voir offrir la greffe en traitement de deuxième intention ou subséquemment. Ainsi, la majorité des patients admis à l'essai sont classés en intention de greffe quoique cette intention puisse se concrétiser dans les traitements succédant au traitement de première intention. Donc, le CEEP, en accord avec le GOC, convient que la majorité des patients de l'essai clinique SWOG-S0777 sont représentatifs des patients canadiens qui seraient considérés comme inadmissibles à la greffe dans le traitement de première intention. Dans l'essai clinique SWOG-S077, le traitement d'induction va comme suit : lénalidomide 25 mg par la voie orale une fois par jour les jours 1 à 14, bortézomib 1,3 mg/m² par la voie intraveineuse les jours 1, 4, 8 et 11 et dexaméthasone 20 mg par la voie orale les

jours 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 et 12. Le traitement d'entretien consiste en lénalidomide 25 mg par la voie orale une fois par jour pendant 21 jours et en dexaméthasone 40 mg par la voie orale une fois par jour aux jours 1, 8, 15 et 22 du cycle de 28 jours. Dans l'essai clinique, le bortézomib est administré deux fois par semaine, tandis que dans la pratique clinique au Canada il serait administré une fois par semaine en injection sous-cutanée.

Principaux résultats quant à l'efficacité : prolongation de la survie sans progression et de la survie globale statistiquement significative et d'importance clinique

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité sur lequel se penche le CEEP est la SSP, principal critère d'évaluation. Les principaux critères d'évaluation secondaires sont la SG et le taux de réponse globale.

La SSP médiane avec VLd et Ld est respectivement de 43 et de 30 mois (rapport des risques instantanés [RRI] = 0,712; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,560 à 0,906; $P < 0,0018$). Dans l'analyse actualisée, la SSP médiane est respectivement de 41 et de 29 mois (RRI = 0,742; IC à 95 % de 0,594 à 0,928; $P < 0,003$). La SG médiane dans les groupes de VLd et de Ld est respectivement de 75 et de 64 mois (RRI = 0,709; IC à 95 % de 0,524 à 0,959; $P < 0,0125$). La durée médiane de la réponse est respectivement de 52 et de 38 mois (RRI = 0,695; $P < 0,0133$). Les résultats présentés dans le rapport d'étude clinique correspondent en général à ceux présentés dans la publication de Durie en 2017. Dans la mise à jour de 2018 des données de l'essai SWOG-S0777, la SG médiane dans le groupe VLd n'est pas encore connue, alors qu'elle est de 69 mois dans le groupe Ld (RRI = 0,709; IC à 95 % de 0,543 à 0,926; $P < 0,0114$).

Pour le CEEP, ces résultats démontrent que le traitement combiné VLd produit un allongement de la SSP et de la SG statistiquement significatif et d'importance clinique par comparaison avec l'effet de Ld. La SG est un indicateur de résultat qui est rarement définitif dans les études sur le myélome, et la prolongation de la SG revêt de l'importance dans la pratique clinique.

Résultats rapportés par les patients : pas mesurés dans l'essai clinique SWOG-S0777

L'essai clinique SWOG-S0777 ne mesure pas la qualité de vie, mais les commentaires du groupe de défense des patients indiquent que les deux tiers des six patients traités par VLd qualifient leur qualité de vie de bonne ou d'excellente. Tout en étant conscient de la difficulté d'identifier des patients traités par un médicament à l'étude, le Comité n'est pas certain si l'opinion de six patients permet de savoir quelle incidence le traitement combiné VLd a sur la qualité de vie en l'absence de données sur la qualité de vie provenant d'un essai clinique.

Innocuité : profil de toxicité maîtrisable

Les événements indésirables (EI) de grade 3 ou plus sont plus fréquents chez les patients traités par VLd (82 %) que chez les autres (75 %). Les EI de grade 3 les plus fréquents dans le groupe VLd sont les EI hématologiques touchant le sang ou la moelle osseuse (73 %), les EI neurologiques (76 %), les EI métaboliques ou anomalies biochimiques (53 %); deux décès surviennent, mais ils ne sont pas directement attribuables au traitement. En outre, 29 % des patients sont aux prises avec de la douleur de grade 3, 46 % montrent des signes généraux de grade 3 et 49 % subissent des événements gastro-intestinaux de grade 3. Les EI de grade 3 les plus fréquents dans le groupe Ld sont les EI hématologiques touchant le sang ou la moelle osseuse (70 %), les anomalies métaboliques ou biochimiques (51 %) et des signes généraux (35 %); aucun décès n'est rapporté en tant qu'évènement indésirable.

Le Comité et le GOC s'entendent pour dire que les effets toxiques du traitement combiné VLd sont maîtrisables. De plus, en raison du mode d'administration et de la posologie du bortézomib au Canada (injection sous-cutanée une fois par semaine), par rapport au mode d'administration et à la posologie dans l'essai clinique SWOG-S0777 (dose par voie intraveineuse deux fois par semaine), les effets toxiques du traitement seront bien moindres, en particulier la neuropathie. Le Comité convient que les effets toxiques dont il est question dans l'essai clinique sont probablement une surestimation de la toxicité réelle.

Besoin et fardeau de la maladie : la rechute est inévitable tôt ou tard

Le myélome multiple est un cancer des plasmocytes incurable qui représente de 1,3 % à 1,5 % de tous les nouveaux cancers au Canada; son incidence est estimée à 2 900 nouveaux cas par an, et l'on compte 1 450 décès attribuables à ce cancer chaque année. L'âge médian au diagnostic est de 69 ans et le taux de SG en cinq ans est estimé à 48,5 %. Sans traitement efficace, la maladie est dévastatrice pour la qualité de vie et elle est mortelle à coup sûr.

La prise en charge du myélome symptomatique repose sur la chimiothérapie efficace à action générale et des mesures de soutien. Le patient dont l'état fonctionnel est bon, dont les organes fonctionnent bien et qui a peu d'affections concomitantes est en principe admissible à la chimiothérapie à haute dose et à la greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques, qui allongent la survie médiane de deux à trois ans par comparaison avec la thérapie à dose usuelle. Environ la moitié des cas de myélome multiple nouvellement diagnostiqués ne sont pas admissibles à ce traitement en raison de l'âge avancé, de troubles comorbides ou d'état

fonctionnel détérioré. Le médecin traitant est celui qui détermine si le patient recevra une greffe de cellules souches; environ la moitié des patients sont admissibles à cette greffe.

Les traitements de première intention offerts à l'heure actuelle au Canada aux patients qui ne sont pas admissibles à la greffe sont le traitement combinant le bortézomib, un antinéoplasique alcoylant (melphalan ou cyclophosphamide) et un corticostéroïde, ou le traitement combinant le lénalidomide et la dexaméthasone. Longtemps, la greffe de cellules souches a été une option en cas de rechute, de sorte que les patients étaient évalués dans le cadre du traitement de première intention pour savoir si la greffe serait prévue ou pas. La pratique standard au Canada a évolué et elle veut à l'heure actuelle que l'admissibilité à la greffe autologue de cellules souches soit déterminée au moment du diagnostic et que cette greffe fasse partie en général du traitement de première intention seulement. Quels que soient le choix et la durée du traitement de première intention, le myélome réapparaîtra dans la vaste majorité des cas et devra être traité à nouveau.

Commentaires de cliniciens inscrits : importance de l'étendue et de la durée de la réponse à VLd

L'ACMTS a reçu des commentaires d'un clinicien et d'un groupe de cinq cliniciens représentant le réseau de recherche sur le cancer de Myélome Canada. Selon ces cliniciens, les options de traitement constituant des comparateurs pertinents dans l'indication à l'étude sont Ld, CyBorD, bortézomib plus melphalan plus prednisone (VMP) et cyclophosphamide plus bortézomib plus prednisone (CyBorP), les plus courants étant CyBorD et Ld. Un clinicien affirme que CyBorD et Ld sont des équivalents pour ce qui est de l'efficacité selon de récentes données canadiennes. Bien que Ld puisse être préféré à CyBorD pour son profil de toxicité, ce même clinicien ajoute que de récentes données concrètes canadiennes donnent à penser que CyBorD et Ld sont équivalents, mais que Ld est légèrement supérieur à CyBorD pour ce qui est de la SSP dans une population non appariée.

Le groupe de cliniciens estime qu'il y a un besoin à combler en thérapies puissantes pouvant maîtriser la maladie à long terme. Pour les patients aptes à supporter cette trithérapie, le traitement combiné VLd devrait être considéré comme le traitement de référence selon un de ces cliniciens. Le groupe ajoute que les patients à risque usuel ou haut de maladie d'origine cytogénétique formeraient la population d'intérêt pour qui le traitement combiné VLd serait le plus bénéfique, quoique les patients frêles continueraient de se voir prescrire Ld ou CyBorD. Les cliniciens conviennent que des patients peuvent devenir inadmissibles à la greffe en raison de l'âge (plus de 70 ans) ou de troubles comorbides. Le clinicien qui a transmis des commentaires seul juge que les critères d'inclusion et d'exclusion de l'essai clinique sont raisonnables et applicables dans la pratique clinique; il est d'avis que les critères CRAB pourraient permettre de cerner les patients admissibles.

L'étendue et la durée de la réponse à VLd sont importantes tant sur le plan des résultats à long terme que des résultats à court terme. Le traitement combiné VLd est bien toléré, ne causant pas plus d'effets toxiques que Ld ou CyBorD. Les cliniciens préféreraient utiliser le meilleur traitement combiné le plus tôt possible, le traitement de première intention ayant tendance à exercer l'effet thérapeutique le plus prononcé. Il serait important d'offrir ce traitement combiné VLd pendant que l'on attend les données sur l'efficacité et l'innocuité d'anticorps monoclonaux, comme le daratumumab, dans cette indication. De l'avis de tous, l'analyse cytogénétique est courante dans la pratique. Les patients à haut risque cytogénétique (principalement la délétion 17p) sont en général ceux les plus à surveiller et ils seraient traités par un régime thérapeutique contenant du bortézomib.

Le traitement combiné VLd deviendrait le traitement de première intention pour tous les patients admissibles au traitement par Ld ou CyBorD. Ces deux derniers traitements conserveraient une place à savoir le traitement de patients frêles pour qui VLd serait contrindiqué (petite minorité de patients). De l'avis d'un clinicien, l'offre de VLd en traitement de première intention permettrait d'obtenir la réponse la plus étendue et la plus durable, difficile à obtenir dans les traitements subséquents.

Les cliniciens suggèrent un certain nombre de séquences de traitement possibles, mais le régime renfermant le daratumumab est vu en général comme le traitement de deuxième intention de prédilection dans l'éventualité où VLd devienne le traitement de première intention. Par la suite, les traitements sont notamment des régimes composés de pomalidomide ou de carfilzomib.

Valeurs et attentes des patients

Valeurs des patients atteints d'un myélome multiple : maîtrise des symptômes et de la maladie, profil de toxicité maîtrisable

Myélome Canada a transmis des commentaires en plus de faire référence à deux exposés antérieurs présentés au PPEA à l'occasion de l'examen d'autres médicaments dans le traitement de la maladie. Les patients qui s'expriment dans le cadre du présent exposé de Myélome Canada indiquent que les aspects de la maladie les plus importants à maîtriser sont les infections, puis les problèmes rénaux, la mobilité, la douleur, la fatigue, la neuropathie et l'essoufflement. Les symptômes du myélome entravent l'exécution des activités de la vie quotidienne et altèrent la qualité de vie; les aspects les plus touchés 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. La maîtrise de la maladie est la plus grande attente des patients au sujet du traitement en cours. Parmi les patients qui abordent leur traitement en cours, 10 % trouvent la diarrhée complètement intolérable, alors que 11 % pensent la même chose de la constipation, et que 20 % à 25 % indiquent que la numération sanguine basse, la fatigue, la dyspnée et les infections sont passablement intolérables.

Des patients ont décrit leur expérience de la maladie dans deux exposés antérieurs sur le traitement du myélome à divers stades. La majorité des 294 patients qui ont répondu à la question qualifient de très importants l'accès à des traitements efficaces du myélome (97 %), l'aptitude du médecin à choisir un médicament en fonction de son profil d'effets indésirables (86 %) et l'amélioration de la qualité de vie grâce au traitement (89 %). La moitié (51 %) des 202 patients qui ont répondu à la question sur les répercussions financières mentionnent le coût du médicament, 33 % le coût des déplacements et 32 % la perte de revenu découlant de l'absentéisme au travail. Le quart des patients (25 %) affirment que le traitement du myélome n'a pas d'incidence financière. La majorité (74 %) des 155 patients qui ont répondu à la question indique que l'accès au traitement n'a pas posé de difficulté financière, alors que le quart environ (23 %) a éprouvé des problèmes, que ce soit l'inadmissibilité au traitement (6 %), le non-remboursement du médicament (5 %), l'accès limité aux traitements couverts (3 %), les déplacements pour recevoir le traitement (2 %), le coût des médicaments (2 %), l'accès à un médecin (1 %), l'accès à un lit (1 %), le traitement non offert (1 %) et l'autorisation du traitement longue à venir (1 %).

Quatre aidants ont transmis des commentaires dans le cadre du présent examen. À la question sur l'incidence de la dispensation de soins à un proche sur leurs activités au jour le jour et leur qualité de vie, trois d'entre eux mentionnent la capacité à se concentrer comme étant l'aspect le plus touché (note de 4 à une échelle allant de 1 à 5 où 1 correspond à pas du tout et 5 à fortement perturbé), tandis que deux sur quatre indiquent que la capacité à occuper un emploi, à voyager et à faire du bénévolat est grandement touchée (note de 5). Des 123 aidants qui ont exprimé leur point de vue dans des exposés présentés au PPEA par le passé, de 115 à 120 indiquent que prendre soin d'une personne atteinte d'un myélome entrave le plus leur capacité à se déplacer, puis dans l'ordre leur capacité à faire du bénévolat, à passer du temps en famille et avec les amis, à se concentrer, à remplir les obligations familiales, à travailler, à faire de l'exercice physique et à effectuer les tâches ménagères.

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

D'après les commentaires reçus lors d'autres examens du PPEA au sujet du traitement du myélome à divers stades, les résultats du traitement de la maladie auxquels les 261 patients qui ont répondu accordent de l'importance sont le maintien de la qualité de vie ou la possibilité de mener une vie normale (36 %), la maîtrise ou l'atténuation des effets secondaires (20 %), la maîtrise de la maladie (19 %), l'accès à des traitements efficaces (15 %) et la maîtrise des symptômes (13 %). La rémission ou le maintien de la rémission, la prolongation de la survie, l'accès à une équipe médicale spécialisée, la guérison, des traitements abordables, le statut de la maladie, le maintien de la forme physique, l'utilisation minimale de médicaments et le sentiment d'espoir sont d'autres aspects importants.

Six patients ont exprimé leur point de vue par l'entremise du sondage de Myélome Canada dans le cadre du présent examen. Ces patients n'ont pas reçu de traitement avant VLd et ne sont pas admissibles à la greffe de cellules souches. À la question de savoir quels sont les aspects de la maladie les plus importants à maîtriser, 40 % d'entre eux s'attendent surtout à la maîtrise de la maladie et à la prolongation de leur espérance de vie, tout en subissant le moins d'effets secondaires possible et en ayant la possibilité de mener une vie normale. La majorité (67 %) des patients précisent que le traitement combiné VLd comble l'attente de la maîtrise de la maladie, alors que pour le tiers (33 %), il comble celle d'une amélioration de la qualité de vie, de la rémission, de la prolongation de la vie ou de la possibilité de mener une vie normale. Parmi les six patients, 67 % estiment que le traitement combiné VLd a amélioré leur santé et leur bien-être et 50 % qu'il a amélioré leurs perspectives de santé à long terme.

Les six patients jugent que les effets secondaires du traitement combiné VLd sont tolérables ou très tolérables. Pour la moitié (50 %) des répondants, la diarrhée est un effet secondaire passablement intolérable, alors que pour 33 %, c'est la constipation et pour 20 %, c'est soit la fatigue, la dyspnée, la perte d'appétit ou la céphalée. Aucun n'affirme que les effets secondaires sont tout à fait intolérables. La plupart des patients qualifient leur qualité de vie de passable (33 %) ou de bonne (50 %), tandis que 17 % la jugent excellente pendant le traitement par VLd. Dans l'ensemble, cinq des six patients concluent que le traitement combiné VLd comble leurs attentes.

Parce qu'il allonge la SSP et la SG dans une mesure statistiquement significative et d'importance clinique et qu'il a un profil de toxicité maîtrisable, le traitement combiné VLd correspond aux valeurs et aux attentes des patients de l'avis du Comité. Il est vrai que l'essai clinique SWOG-S0777 ne mesure pas la qualité de vie, mais deux des six patients traités par VLd affirment que le traitement a amélioré leur qualité de vie et leur a permis de mener une vie normale. Tout en étant conscient de la difficulté d'identifier des patients traités par un médicament qui fait l'objet d'une évaluation, le Comité n'est pas certain de savoir si l'opinion de six patients

permet de déterminer l'incidence du traitement VLd sur la qualité de vie en l'absence de données à ce propos provenant de l'essai clinique. Les patients estiment que le traitement combiné VLd est tolérable, qu'il améliore leur santé et leur bien-être. Tout bien pesé, le CEEP conclut que le traitement combiné VLd s'aligne sur les valeurs des patients.

ÉVALUATION ÉCONOMIQUE

Modèle économique présenté : analyse cout/efficacité

Le groupe d'orientation économique (GOE) du PPEA a effectué une analyse cout/efficacité du lénalidomide (Revlimid) combiné avec le bortézomib (Velcade) et la dexaméthasone (VLd) dans le traitement du myélome multiple nouvellement diagnostiqué chez l'adulte pour qui la greffe n'est pas prévue.

Fondement du modèle économique : Intrants cliniques et économiques

Les couts pris en compte dans l'analyse sont le cout d'acquisition des médicaments, le cout en fonction de l'intensité de dose, le cout d'administration des médicaments, le cout des EI, le cout des soins palliatifs, le cout de la greffe de cellules souches, le cout des traitements subséquents et le cout des ressources en soins de santé utilisées.

Les effets cliniques pris en compte dans l'analyse sont la SSP, la SG et la durée du traitement au cours de l'essai clinique SWOG-S0777. Le modèle étudie également le délai de traitement suivant et les valeurs d'utilité des états de santé.

Couts liés au médicament : RCED variable selon la teneur et la combinaison de capsules de lénalidomide

Le lénalidomide coute 424 \$ la capsule de 25 mg, 403 \$ la capsule de 20 mg, 382 \$ la capsule de 15 mg, 361 \$ la capsule de 10 mg et 340 \$ la capsule de 5 mg.

Traitement d'induction : 25 mg par la voie orale une fois par jour les jours 1 à 14 du cycle de 21 jours (8 cycles au maximum)

- 282,67 \$ par jour
- 7 914,67 \$ par cycle de 28 jours

Traitement d'entretien (à compter du 9^e cycle) : 25 mg par la voie orale une fois par jour les jours 1 à 21 du cycle de 28 jours (jusqu'à la progression de la maladie)

- 424 \$ par jour
- 11 872 \$ par cycle de 28 jours

Le bortézomib coute 1 402,42 \$ la fiole de 3,5 mg. À la posologie recommandée, le bortézomib est administré à raison de 1,3 mg/m² par la voie intraveineuse les jours 1, 4, 8 et 11 du cycle de 21 jours pendant 8 cycles au maximum. Au Canada, le médicament est administré à raison de 1,3 mg/m² en injection sous-cutanée les jours 1, 8, 15 et 22 du cycle de 21 jours (8 cycles au maximum).

- 200,35 \$ par jour
- 5 609,68 \$ par cycle de 28 jours

La dexaméthasone coute 0,30 \$ le comprimé de 4 mg et 0,08 \$ le comprimé de 1 mg.

Traitement d'induction : 20 mg par la voir orale les jours 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 et 12 du cycle de 21 jours pendant 8 cycles au maximum.

- 0,57 \$ par jour
- 16 \$ par cycle de 28 jours

Traitement d'entretien (à compter du 9^e cycle) : 40 mg par la voie orale les jours 1, 8, 15 et 22 du cycle de 28 jours (jusqu'à la progression de la maladie)

- 0,43 \$ par jour
- 12 \$ par cycle de 28 jours

Estimation du rapport cout/efficacité : probablement rentable comparativement à Ld, rapport cout/efficacité relatif comparativement à CyBorD inconnu

Le CEEP se penche sur la question du rapport cout/efficacité du traitement combiné VLd comparativement aux traitements combinés Ld et CyBorD, deux comparateurs pertinents dans la pratique clinique canadienne. Pour ce qui est de la comparaison avec Ld, les estimations du GOE ne sont pas tellement différentes de celles du demandeur.

Les modifications à l'intensité de dose dans la modélisation apportées par le GOE sont celles qui ont la plus grande incidence sur le RCED. Dans le modèle original, l'intensité de dose observée dans l'essai clinique SWOG-S0777 est multipliée par le cout pour obtenir le cout escompté de chaque médicament. Dans son analyse, le GOE utilise la teneur de chaque dose et le nombre de capsules pour calculer le cout du lénalidomide. De plus, le GOE a modifié l'horizon temporel, il l'a ramené des 25 ans prévus à l'analyse de référence à 15 ans, ce qui est plus plausible au vu de l'évolution clinique de la maladie. Enfin, il a modifié le cout des soins palliatifs dans les 30 derniers jours de vie pour mieux tenir compte de la conversion des dollars américains en dollars canadiens. Toutes ces modifications ensemble, le RCED passe de 49 484 \$ l'AVAQ à 51 150 \$-53 300 \$ l'AVAQ. Comme ces intrants ont peu d'effet sur le RCED, le Comité conclut que le traitement combiné VLd peut être rentable au prix courant comparativement au traitement combiné Ld.

Quant à la comparaison entre les traitements combinés VLd et CyBorD, le Comité ne peut se prononcer avec certitude quant à la rentabilité relative de ces deux schémas thérapeutiques. Le modèle soumis comprend une comparaison entre les traitements combinés VLd et Ld et une comparaison entre les traitements combinés VLd et VMP. Comme le GOC souligne que le traitement combiné VMP n'est pas d'usage courant au Canada, la comparaison avec ce traitement n'est pas prise en compte. Toutefois, le modèle soumis ne comprend pas de comparaison entre les traitements combinés VLd et CyBorD. À la lumière de l'opinion du GOC et des cliniciens inscrits et des données probantes concrètes démontrant l'efficacité similaire de Ld et de CyBorD, le CEEP est convaincu du bénéfice clinique net probable du traitement combiné VLd comparativement au traitement combiné CyBorD. Mais même à cela, en l'absence d'estimations fiables du rapport cout/efficacité comparatif de VLd et de CyBorD, la rentabilité relative demeure inconnue.

FAISABILITÉ DE L'ADOPTION

Aspects à prendre en considération dans la mise en œuvre et impact budgétaire : impact budgétaire possiblement important

Pour ce qui est de la faisabilité de la mise en œuvre d'une recommandation de financement de VLd, le GOC et les cliniciens inscrits s'entendent pour dire que des patients peuvent être considérés comme étant inadmissibles à la greffe en raison de l'âge avancé ou d'affections concomitantes ou même par choix. Le bortézomib est administré deux fois par semaine dans l'essai clinique SWOG-S0777, alors que dans la pratique clinique au Canada, il serait administré une fois par semaine en injection sous-cutanée selon le GOC. Ce médicament est prescrit pendant huit cycles au maximum et rien ne laisse entrevoir que des patients pourraient devoir être traités plus longtemps. Quant aux questions de mise en œuvre ayant trait à la séquence des traitements subséquents, des cliniciens inscrits ont mentionné des algorithmes. Néanmoins, l'ordre des traitements subséquents variera selon le traitement de première intention choisi et la réponse à ce traitement, ainsi que selon les caractéristiques individuelles et les troubles comorbides des patients. À l'instar des cliniciens inscrits, le CEEP convient que le traitement de deuxième intention sera probablement un régime contenant du daratumumab et que le traitement de troisième intention et subséquent sera composé de pomalidomide ou de carfilzomib.

Dans l'analyse du demandeur, la part de marché qu'accaparerait le traitement combiné VLd s'il était remboursé empièterait sur celle du traitement combiné melphalan, prednisone et bortézomib (VMP), qui n'est pas remboursé dans bien des régions du pays. Le Comité estime que le traitement combiné VLd viendra remplacer le traitement combiné CyBorD ou Ld. Selon le traitement qui verra sa part de marché diminuer au profit du traitement combiné VLd (Ld ou CyBorD), l'impact budgétaire pourrait être substantiel, car le traitement combiné CyBorD est bien moins cher. Le nombre de patients admissibles et le cout d'acquisition des médicaments sont les autres facteurs qui influent le plus sur l'impact budgétaire.

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 ^{re} Maureen Trudeau, oncologue (présidente)	D ^{re} Leela John, pharmacienne
D ^{re} Catherine Moltzan, oncologue (vice-présidente)	D ^r Anil Abraham Joy, oncologue
Darryl Bell, patient substitut	D ^{re} Christine Kennedy, médecin de famille
D ^r Kelvin Chan, oncologue	D ^r Christian Kollmannsberger
Lauren Flay Charbonneau, pharmacienne	Cameron Lane, patient
D ^r Matthew Cheung, oncologue	D ^r Christopher Longo, économiste de la santé
D ^r Winson Cheung, oncologue	Valerie McDonald, patiente
D ^r Henry Conter, oncologue	D ^{re} Marianne Taylor, oncologue
D ^r Avram Denburg, oncologue-pédiatre	D ^{re} 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 :

- Les D^{rs} Kelvin Chan et Anil Abraham Joy qui n'étaient pas présents à la réunion.
- Darryl Bell qui n'a pas voté en raison de sa fonction de patient substitut.

Comme la recommandation initiale du CEEP remplit les critères de conversion rapide en recommandation finale, son réexamen n'était pas nécessaire et il n'y a pas eu de délibérations ni de vote sur la recommandation finale.

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 du lénalidomide (Revlimid) combiné avec le bortézomib et la dexaméthasone à dose basse dans le traitement du myélome multiple, trois 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 est 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).

ANNEXE 1 : RÉPONSES DU CEEP AUX QUESTIONS DU GCP SUR LA MISE EN ŒUVRE

Question du GCP	Recommandation du CEEP
<ul style="list-style-type: none"> • Quelle est l'efficacité comparative des traitements combinés lénalidomide/bortézomib/dexaméthasone et CyBorD? 	<ul style="list-style-type: none"> • Au Canada, les traitements combinés cyclophosphamide, bortézomib et dexaméthasone (CyBorD) et Ld sont les traitements de première intention les plus courants chez les patients inadmissibles à la greffe. Il n'y a pas de données sur la comparaison entre VLd et CyBorD, mais le GOC estime raisonnable et approprié d'utiliser Ld comme comparateur. • Il a été démontré que Ld et CyBorD sont d'efficacité similaire. Puisque VLd s'est révélé supérieur à Ld, cela peut avoir valeur de substitution pour les patients canadiens. Il est raisonnable de croire que l'ampleur du bénéfice serait le même si le comparateur était CyBorD.
<p>Patients admissibles</p> <ul style="list-style-type: none"> • Comment déterminer la non-admissibilité à la greffe de cellules souches et, par conséquent, l'admissibilité au traitement combiné VLd? • Est-ce que les patients atteints d'amylose nouvellement diagnostiquée qui ne sont pas admissibles à la greffe pourraient être admissibles au traitement combiné VLd? • Est-ce que les patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué qui sont admissibles à la greffe pourraient être admissibles au traitement combiné VLd? 	<ul style="list-style-type: none"> • Selon des cliniciens inscrits et le GOC, l'admissibilité à la greffe sera déterminée en fonction de l'âge et des troubles comorbides des patients et, dans d'autres cas, selon les préférences du patient. • Il n'y a pas suffisamment de données probantes pour étayer le bénéfice du traitement combiné VLd en cas d'amylose primitive. Toutefois, chez les patients atteints d'un myélome multiple et d'amylose provoquée par le cancer, VLd serait un traitement de première intention approprié si les autres critères d'admissibilité étaient remplis. • L'étude n'offre pas suffisamment de données probantes pour appuyer ou écarter le recours à VLd dans le traitement d'induction préalable à la greffe de cellules souches.
<ul style="list-style-type: none"> • Qu'en est-il des patients traités par Ld pour un myélome multiple nouvellement diagnostiqué qui ne sont pas admissibles à la greffe (ajout de bortézomib)? 	<ul style="list-style-type: none"> • Au moment de la mise en œuvre de la recommandation de remboursement de VLd, les autorités auront à se pencher sur la question du besoin en bortézomib (V) limité dans le temps chez les patients qui ont commencé depuis peu le traitement par Ld. Cependant, cela ne s'appliquera pas probablement aux patients qui répondent bien au traitement par Ld instauré depuis un certain temps déjà.
<ul style="list-style-type: none"> • Qu'en est-il de la possibilité d'utilisation hors indication d'autres régimes composés de bortézomib (c.-à-d. ajout de lénalidomide) en première intention, dans le traitement d'entretien après la greffe ou à d'autres moments? 	<ul style="list-style-type: none"> • Selon les conclusions du GOC et l'opinion de cliniciens inscrits, le traitement combiné VLd est approprié en première intention. Pour l'instant, aucune donnée probante ne soutient son utilisation en deuxième intention. D'autres schémas thérapeutiques composés de nouveaux médicaments comme le daratumumab ou le carfilzomib pourraient être appropriés en cas de rechute.
<ul style="list-style-type: none"> • Le bortézomib et la dexaméthasone seront-ils utilisés conformément à la pratique standard (c.-à-d. injection sous-cutanée hebdomadaire de bortézomib et dexaméthasone les mêmes jours)? • Y a-t-il des cas où le bortézomib devrait être administré pendant plus de huit cycles (c.-à-d. en traitement d'entretien, toutes les deux semaines après le cycle 8)? 	<ul style="list-style-type: none"> • À l'instar du GOC, le CEEP convient que la posologie du bortézomib et de la dexaméthasone devrait être conforme à la pratique canadienne standard de l'administration sous-cutanée hebdomadaire. • Le Comité n'est pas en mesure de formuler une recommandation éclairée par des données probantes quant à la poursuite du traitement par le bortézomib au-delà de 8 cycles, mais il est peu probable que les patients seront traités par le bortézomib plus longtemps que pendant 8 cycles.

Question du GCP	Recommandation du CEEP
<p>Ordre des traitements</p> <ul style="list-style-type: none"> • Quels sont les traitements si la maladie progresse pendant le traitement de première intention par VLd? • Le lénalidomide peut-il être utilisé en deuxième intention ou par la suite pour traiter un myélome multiple récidivant ou réfractaire? • Quel est l'ordre, première ou deuxième intention, des schémas thérapeutiques composés de carfilzomib, de lénalidomide, de daratumumab, de bortézomib ou de pomalidomide et de dexaméthasone chez les patients admissibles ou inadmissibles à la greffe autologue de cellules souches? 	<ul style="list-style-type: none"> • À l'instar du GOC, le Comité convient que l'ordre des traitements subséquents variera selon le traitement de première intention choisi et la réponse à ce traitement, ainsi que selon les caractéristiques individuelles et les troubles comorbides des patients. En accord avec des cliniciens inscrits, le CEEP convient que le traitement de deuxième intention sera probablement un régime contenant du daratumumab et que le traitement de troisième intention et subséquent sera composé de pomalidomide ou de carfilzomib. Un schéma thérapeutique composé de lénalidomide ne sera pas proposé aux patients réfractaires à ce médicament, à moins que le lénalidomide ait été cessé pour cause de toxicité ou de préférence du patient.
<ul style="list-style-type: none"> • Est-ce que l'analyse cytogénétique est couramment effectuée chez les patients atteints d'un myélome multiple? Dans l'affirmative en quoi les résultats orientent-ils le choix du traitement? 	<ul style="list-style-type: none"> • L'analyse cytogénétique est effectuée au moment du diagnostic de myélome multiple. Toutefois, les résultats n'auront probablement pas d'incidence sur le choix du traitement de première intention. Le recours à l'analyse cytogénétique demeura conforme à la pratique standard actuelle.

CEEP = Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA); CyBoRD = cyclophosphamide, bortézomib et dexaméthasone; GCP = Groupe consultatif provincial; GOC = groupe d'orientation clinique; Ld = lénalidomide et dexaméthasone; VLd = lénalidomide, bortézomib et dexaméthasone.