

COMITÉ D'EXPERTS EN EXAMEN DU PPEA (CEEP)

Recommandation finale au sujet du daratumumab (Darzalex) associé au schéma VMP dans le traitement du myélome multiple

Médicament	Daratumumab (Darzalex)
Critère de remboursement demandé	En association avec le bortézomib, le melphalan et la prednisone, dans le traitement du myélome multiple nouvellement diagnostiqué chez le patient non admissible à une greffe autologue de cellules souches
Demandeur	Janssen
Fabricant	Janssen
Date de l'avis de conformité	Le 27 novembre 2018
Date de présentation de la demande	Le 4 janvier 2019
Parution de la recommandation initiale	Le 5 juillet 2019
Parution de la recommandation finale	Le 29 août 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

La présente recommandation finale du CEEP se fonde sur le réexamen de la recommandation initiale et la rétroaction des parties prenantes admissibles, et a préséance sur la recommandation initiale.

Cout du médicament	
Cout approximatif du médicament par patient, par mois (28 jours) :	Ventilation des couts du traitement par le daratumumab en association avec le bortézomib, le melphalan et la prednisone (schéma D-VMP) <ul style="list-style-type: none"> • Le daratumumab coute 598,02 \$ le flacon de 100 mg et 2 392,08 \$ le flacon de 400 mg. • Le bortézomib coute 1 402,42 \$ le flacon de 3,5 mg. • Le melphalan coute 1,7372 \$ l'unité (emballage de 50 unités de 2 mg) = 86,86 \$ l'emballage. • La prednisone coute 0,1735 \$ l'unité (emballage de 100 unités de 50 mg) = 17,35 \$ l'emballage, ou encore 0,0220 \$ l'unité (emballage de 100 unités de 5 mg) = 2,20 \$ l'emballage. <p>Voici le cout total des médicaments par cycles de 42 jours :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pour le 1^{er} cycle, le cout est de 43 939 \$. • Pour les cycles 2 à 9, le cout est de 16 640 \$ par cycle. • À compter du 10^e cycle (jusqu'à la progression), le cout est soit de 6 828 \$ (une perfusion de daratumumab), soit de 13 656 \$ (deux perfusions) par cycle. <p>Voici le cout total des médicaments calculé par cycles de 28 jours :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pour le 1^{er} cycle de 42 jours, le cout moyen est de 29 292,70 \$ par cycle de 28 jours. • Pour les cycles 2 à 9 de 42 jours, le cout moyen est de 11 093,40 \$ par cycle de 28 jours. • À compter du 10^e cycle de 42 jours (jusqu'à la progression), le cout est de 6 828 \$ par cycle de 28 jours (une perfusion toutes les 4 semaines [28 jours]).

Recommandation du CEEP <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Rembourser <input checked="" type="checkbox"/> Rembourser sous réserve de critères cliniques ou de conditions* <input type="checkbox"/> Ne pas rembourser <p>* Si les conditions ne sont pas respectées, le CEEP recommande alors de ne pas rembourser le médicament.</p>	<p>Le CEEP recommande de rembourser le daratumumab en association avec le bortézomib, le melphalan et la prednisone (schéma D-VMP) dans le traitement du myélome multiple nouvellement diagnostiqué chez le patient non admissible à une greffe autologue de cellules souches si, et seulement si, les conditions ci-dessous sont remplies :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Amélioration du rapport cout/efficacité du traitement pour atteindre un niveau acceptable. • Examen de la faisabilité de l'adoption (impact budgétaire). <p>Le remboursement serait offert aux patients qui ont un bon indice fonctionnel, et le traitement par le daratumumab devrait se poursuivre jusqu'à l'apparition d'effets toxiques intolérables ou la progression de la maladie. Le Comité juge que le traitement par l'association D-VMP procure un bénéfice clinique net comparativement au traitement par le bortézomib, le melphalan et la prednisone (VMP), jugement qui repose sur l'amélioration statistiquement significative et d'importance clinique de la survie sans progression et sur la tendance à l'amélioration de la survie globale constatées. En outre, le schéma D-VMP s'accompagne d'un profil de toxicité maîtrisable n'entraînant aucune détérioration de la qualité de vie globale. Le Comité estime en outre que ce schéma répond aux attentes des patients, car il permet la maîtrise de la maladie, allonge la vie, et ne diminue pas la qualité de vie.</p> <p>Le Comité conclut toutefois qu'au prix indiqué, le schéma D-VMP ne pourrait être considéré comme rentable comparativement au schéma VMP. En outre, l'impact budgétaire présenté est grandement sous-estimé, et la réalité pourrait être très différente de l'analyse fournie vu le cout élevé du schéma D-VMP et le grand nombre de personnes qui pourraient être admissibles à ce traitement en première intention.</p>
--	---

Le Comité exprime par ailleurs d'importantes réserves quant à la capacité des administrations à offrir l'association D-VMP compte tenu du nombre potentiellement élevé de patients admissibles au traitement par le daratumumab, du calendrier d'administration, qui prévoit de fréquents rendez-vous en clinique, et des réactions à la perfusion, qui pourraient allonger la durée de perfusion des doses subséquentes. Tous ces facteurs font craindre au Comité que la mise en place de ce traitement se traduise par une forte augmentation de l'utilisation des ressources (p. ex. personnel infirmier, pharmaciens, services cliniques et temps de fauteuil).

Prochaines étapes possibles pour les parties prenantes

Entente sur le prix visant à améliorer la rentabilité et l'abordabilité du daratumumab

Le CEEP ayant conclu au bénéfice clinique net du schéma D-VMP par rapport au schéma VMP dans ce contexte, il suggère aux autorités sanitaires de négocier des ententes de prix ou des structures de cout qui permettraient d'améliorer le rapport cout/efficacité et l'abordabilité du daratumumab comparativement aux autres options thérapeutiques contre le myélome multiple.

Facteurs influant sur l'impact budgétaire et la faisabilité de l'adoption

Compte tenu du cout élevé du daratumumab, du grand nombre de patients admissibles au traitement, de la durée de traitement indéterminée, mais potentiellement longue, et de l'importante incidence d'un calendrier d'administration complexe, le CEEP estime que l'abordabilité de ce médicament passe nécessairement par une réduction substantielle de son prix.

Ordre optimal des traitements après la progression durant un traitement par l'association D-VMP

On ignore l'ordre optimal des traitements du myélome multiple nouvellement diagnostiqué chez le patient non admissible à une greffe autologue de cellules souches; le Comité ne peut donc pas formuler de recommandation fondée sur des données probantes à ce sujet. Les provinces devront se pencher sur cette question au moment de la mise en œuvre de la recommandation de remboursement du daratumumab, et il serait très utile qu'elles collaborent à l'élaboration d'une approche pancanadienne uniforme.

Le daratumumab en association avec le cyclophosphamide, le bortézomib et la dexaméthasone

Le Comité est d'accord avec les cliniciens inscrits et le groupe d'orientation clinique, qui estiment que le daratumumab combiné avec le cyclophosphamide, le bortézomib et la dexaméthasone (D-CyBorD) serait vraisemblablement aussi efficace que l'association D-VMP, et possiblement moins toxique. Il juge donc qu'à la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement du schéma D-VMP, les provinces et territoires pourraient envisager de rembourser également le schéma D-CyBorD.

Besoin limité dans le temps chez les patients ayant récemment entamé un traitement par le schéma VMP ou par le schéma CyBorD

À la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement de l'association D-VMP (ou D-CyBorD), les provinces et territoires pourraient envisager d'aborder le besoin limité dans le temps de l'ajout de daratumumab au traitement des patients qui viennent de commencer un traitement par le schéma VMP ou par le schéma CyBorD. En ce qui concerne les patients ayant récemment terminé un traitement de première intention sans daratumumab (p. ex. VMP, CyBorD, lénalidomide et dexaméthasone [Rd]), le daratumumab serait gardé pour un traitement ultérieur, plutôt que d'être ajouté après le protocole de chimiothérapie.

Posologie canadienne du schéma VMP possible

Les provinces et territoires pourraient rembourser la posologie canadienne du schéma VMP en plus de la posologie employée dans l'essai ALCYONE.

Daratumumab : posologies différentes pour le myélome nouvellement diagnostiqué et pour le myélome récidivant ou réfractaire VMP et CyBorD : posologie et calendrier d'administration différents

La posologie recommandée du daratumumab dans le traitement du myélome multiple nouvellement diagnostiqué n'est pas la même que celle dans le traitement du myélome récidivant ou réfractaire. De même, les calendriers d'administration et la posologie des schémas VMP et CyBorD sont différents. Ces particularités pourraient accroître le risque d'erreur. Les centres ont différentes stratégies d'atténuation du risque d'erreur, et le Comité croit qu'il serait très utile que les provinces et territoires collaborent afin de mettre sur pied une approche nationale uniforme à cet égard.

Utilisation des ressources et faisabilité de l'adoption

Le CEEP remarque que l'administration du daratumumab par voie intraveineuse nécessite de nombreuses ressources du fait de sa durée, de sa fréquence et de son schéma posologique variable. De plus, il note que la durée de perfusion potentiellement longue du daratumumab risque d'accroître considérablement l'utilisation des ressources. En outre, l'administration du médicament poserait des difficultés pour certains centres de traitement du cancer, dont les heures d'ouverture sont limitées (par exemple 8-10 heures), étant donné qu'une durée de perfusion prolongée et des médicaments de soutien supplémentaires peuvent s'avérer nécessaires chez certains patients. Il est possible que les perfusions de daratumumab doivent être échelonnées sur plusieurs jours, selon les besoins du patient et du centre de traitement (p. ex. réaction à une perfusion antérieure, stabilité du médicament).

Le CEEP constate également que la durée de perfusion variable, le nombre potentiellement élevé de patients admissibles à ce traitement en tenant compte des nouveaux cas et des cas existants ainsi que la prise en charge des réactions à la perfusion, qui auraient pour conséquence d'allonger la perfusion des doses subséquentes, pourraient influencer considérablement sur l'offre de séances de chimiothérapie à tous les patients cancéreux nécessitant un traitement systémique. La mise en place d'un traitement à base de daratumumab par voie intraveineuse au sein du système de santé représente donc un coût de renonciation non négligeable. En outre, le Comité souligne les importantes ressources de soins infirmiers et de pharmacie supplémentaires nécessaires à la préparation et à l'administration du daratumumab. Il estime par conséquent que les provinces et territoires devront tenir compte des répercussions considérables sur les infrastructures, les ressources, le personnel infirmier et les pharmaciens lorsqu'ils se pencheront sur la faisabilité de l'adoption.

Impact potentiel sur la Société canadienne du sang

Si le traitement par le daratumumab était offert, un grand nombre de patients y seraient admissibles et, comme le médicament interfère avec les tests de compatibilité sanguine, les patients devraient subir un phénotypage érythrocytaire avant l'amorce du traitement. Il est donc conseillé que les administrations se mettent en rapport avec la Société canadienne du sang avant la mise en place du traitement afin d'en relever les éventuels obstacles.

Veuillez noter que 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

En 2017, environ 2 900 nouveaux cas de myélome ont été diagnostiqués au Canada – 1 700 chez des hommes et 1 200 chez des femmes. La même année, ce cancer a entraîné 1 450 décès, soit environ quatre pour 100 000 habitants. La prévalence du myélome est environ trois fois et demie plus élevée que son incidence, et l'âge médian au diagnostic est de 65 ans. Les options thérapeutiques de première intention sont actuellement les associations suivantes : bortézomib, melphalan et prednisone (VMP); cyclophosphamide, bortézomib et dexaméthasone (CyBorD); et lénalidomide et dexaméthasone (Rd). Le CEEP a formulé récemment une recommandation portant sur le lénalidomide combiné au bortézomib et à la dexaméthasone chez une population semblable; cependant, cette association n'est actuellement financée dans aucune province ni aucun territoire. Le Comité est conscient qu'il faut de nouveaux traitements qui améliorent la survie globale chez les patients atteints de myélome.

La revue systématique du PPEA porte sur l'essai ALCYONE, un essai clinique randomisé ouvert de phase III qui se penche sur l'effet et l'innocuité de l'ajout du daratumumab à la combinaison VMP dans le traitement du myélome multiple nouvellement diagnostiqué chez le patient non admissible à une greffe autologue de cellules souches. Le CEEP reconnaît qu'il est important de prolonger le délai de première progression (retarder le passage à un traitement de deuxième intention) et souligne que l'essai fait état d'une amélioration statistiquement significative et d'importance clinique de la survie sans progression avec la nouvelle association, D-VMP. Les résultats de survie globale reposant sur des données de suivi prolongé récentes et inédites laissent entrevoir un plus grand avantage de l'association D-VMP que les résultats actuellement publiés, qui sont basés sur des données de suivi plus court. Bien que la survie globale médiane n'ait pas été établie, l'association D-VMP semble offrir un bénéfice à court terme sur ce plan, comparativement à VMP; le Comité conclut donc à une tendance à l'amélioration de la survie globale. Par ailleurs, les patients participant à l'essai ALCYONE n'étaient pas admissibles à une greffe, et ne l'auraient vraisemblablement pas été après un traitement par le schéma D-VMP, ce qui amène le CEEP à conclure que le bénéfice différentiel observé n'est pas attribuable à une greffe.

Les effets indésirables de grade 3 ou 4 les plus courants sont la neutropénie, l'anémie et la thrombocytopénie, et ce, dans les deux groupes (D-VMP et VMP). Les patients traités par le schéma D-VMP sont plus nombreux à souffrir d'infections et de pneumonie. Le CEEP note que 27,7 % des patients traités par le daratumumab manifestent une réaction à la perfusion. Il remarque également que le nombre de patients ne poursuivant pas le traitement ainsi que le nombre de décès reliés au traitement sont semblables dans les deux groupes. Il ajoute que bien que certains effets toxiques soient plus nombreux avec le daratumumab, ils sont malgré tout gérables. Le Comité se penche également sur les mesures de la qualité de vie; outre l'amélioration observée au premier moment d'évaluation à la sous-échelle de l'état de santé général et à l'échelle visuelle analogique (ÉVA) EQ-5D, il n'y a aucune différence significative dans la qualité de vie. Le Comité conclut donc que l'association D-VMP procure un bénéfice clinique net, puisqu'elle entraîne une amélioration statistiquement significative et d'importance clinique de la survie sans progression, qu'on note une tendance à l'amélioration de la survie globale, que le profil de toxicité est maîtrisable, et qu'il n'y a pas d'effet négatif sur la qualité de vie en général.

Le CEEP discute de la métaanalyse en réseau ayant servi à étayer le modèle économique, qui comprend une comparaison du schéma D-VMP avec le schéma Rd. Le schéma D-VMP est associé à une réduction statistiquement significative du risque de progression de la maladie et de décès par rapport au schéma VMP; il y a en outre une différence non statistiquement significative entre le schéma D-VMP et le traitement continu par l'association Rd en ce qui concerne la survie sans progression et la survie globale. Le Comité prend acte des limites soulevées par l'équipe d'examen, partage ses réserves quant à l'hétérogénéité des études (plans et populations) et conclut que les résultats doivent être interprétés avec prudence. Il mentionne en outre les comparaisons indirectes naïve et deux à deux ajustée démontrant la non-infériorité des schémas VMP modifiés par rapport à l'association VMP (essai VISTA) [REDACTED] et conclut que ces résultats concordent avec les attentes des cliniciens, étant donné que le groupe d'orientation clinique (GOC) a lui aussi constaté [REDACTED] [REDACTED] (Le rapport d'orientation du PPEA a pris en considération certains renseignements que le fabricant a demandé de garder confidentiels, en vertu des lignes directrices de divulgation d'information dans le cadre du PPEA. Ces renseignements demeureront caviardés jusqu'à ce que le fabricant autorise leur divulgation publique.)

Les cliniciens inscrits préfèrent l'association D-CyBorD à l'association D-VMP, préférence qui s'explique par le profil de toxicité plus favorable du schéma D-CyBorD et la fréquence d'administration plus pratique du bortézomib dans ce schéma (une fois par semaine, plutôt que deux dans le schéma D-VMP), et par les données probantes d'un essai de phase II (étude LYRA) appuyant l'association D-CyBorD. Le Comité se penche en outre sur l'extrapolation des résultats de l'essai ALCYONE à l'association D-CyBorD. Le GOC estime qu'en l'absence d'un essai clinique randomisé comparant les associations D-CyBorD et CyBorD, on peut s'attendre à ce que l'ajout de daratumumab entraîne une amélioration de l'efficacité semblable à celle entraînée par l'ajout de daratumumab au schéma VMP. Le schéma D-CyBorD serait donc vraisemblablement aussi efficace, et possiblement moins toxique, que le schéma D-VMP. La décision d'élargir la recommandation à l'association D-CyBorD est appuyée par Myélome Canada et par le GOC. Le Comité souligne par ailleurs que le modèle économique prend pour hypothèse que l'efficacité de CyBorD est la même que celle de VMP dans l'essai ALCYONE. Il se penche sur l'étude de cohorte non randomisée mentionnée par le demandeur et l'équipe d'examen, qui portait sur l'incidence de différents schémas posologiques contenant du bortézomib, notamment CyBorD, VMP et bortézomib-dexaméthasone, dans le traitement du myélome multiple chez le patient non admissible à une greffe. Le CEEP prend acte de l'évaluation des données menée par le GOC; il semble que les schémas CyBorD et VMP procurent un bénéfice semblable sur le plan de la survie globale et que le profil de toxicité de l'association CyBorD soit supérieur à celui de l'association VMP. À la lumière des commentaires des patients, des attentes cliniques, des données probantes collectées en situation réelle d'utilisation et des données de l'essai de phase II soulignées par les cliniciens inscrits, le CEEP conclut que les associations VMP et CyBorD, de même que les associations D-VMP et D-CyBorD, ont une efficacité semblable, et que les traitements basés sur l'association CyBorD sont mieux tolérés. Par conséquent, les provinces et territoires devraient envisager d'inclure l'association D-CyBorD à toute recommandation visant le remboursement du daratumumab associé au bortézomib, au melphalan et à la prednisone.

Au réexamen, le CEEP examine la rétroaction des cliniciens au sujet de la recommandation initiale, voulant qu'il soit nécessaire de se pencher sur la question du phénotypage érythrocytaire au moment de la mise en œuvre du remboursement du schéma D-VMP. Le groupe d'orientation économique (GOE) mentionne que le coût de ce phénotypage ne figure pas dans le modèle pharmacoéconomique et convient avec le GOC que ce coût ne serait vraisemblablement pas très élevé. Le Comité sait que le phénotypage érythrocytaire se fait actuellement, comme le daratumumab est d'usage autorisé en cas de rechute. Il rappelle que cette analyse devrait être faite avant l'amorce du traitement.

D'après les commentaires du groupe de défense des intérêts des patients, ces derniers souhaitent qu'un traitement leur procure la rémission, améliore leur qualité de vie, maîtrise la maladie, allonge la vie, ait moins d'effets secondaires que les autres traitements et leur permette de vivre une vie normale. Les patients trouvent que CyBorD est un comparateur pertinent. Le Comité sait très bien que ce n'est pas facile de trouver des patients qui ont été traités par les associations D-VMP ou D-CyBorD. Il souligne le travail de Myélome Canada visant à dégager les attentes des patients et des aidants à l'égard des associations D-VMP et D-CyBorD d'après les commentaires soumis antérieurement dans le contexte du myélome multiple. L'organisme a axé ses commentaires sur les associations VMP et CyBorD sans le daratumumab afin d'illustrer l'expérience comparative des patients; il a aussi étayé ses commentaires de données probantes collectées en situation réelle d'utilisation. À la lumière des données cliniques présentées ci-dessus et des commentaires des patients, le CEEP juge que le schéma D-VMP répond aux attentes des patients en ce qu'il offre une maîtrise de la maladie, allonge la vie et ne diminue pas la qualité de vie.

Le CEEP se penche sur le rapport coût/efficacité de l'association D-VMP par comparaison aux associations VMP, CyBorD et Rd. Il examine les interventions du GOE pour s'attaquer aux sources d'incertitude liées aux intrants du modèle (horizon temporel, traitements ultérieurs, coût du bortézomib, gaspillage et choix de la méthode d'ajustement paramétrique des courbes de survie globale avec le schéma VMP [limite supérieure établie seulement pour la comparaison entre D-VMP et VMP]).

D'après le GOE, l'incertitude engendrée par l'hypothèse d'efficacité de l'association CyBorD (efficacité équivalente à celle de l'association VMP; rapport des risques instantanés = 1) n'a pas été prise en compte dans le modèle économique; ainsi, une grande incertitude demeure quant à l'efficacité relative des associations D-VMP et CyBorD. Compte tenu de l'absence de comparaison directe entre l'association D-VMP et CyBorD ou Rd et des limites de la métaanalyse en réseau, le CEEP souligne la limite inférieure du GOE dans le scénario de référence (qui est supérieure à l'estimation fournie par le demandeur) et l'impossibilité de calculer une limite supérieure pour la comparaison entre l'association D-VMP et les associations CyBorD et Rd. Le Comité note en outre que pour la comparaison avec Rd, les coefficients d'utilité utilisés pour les états « sans progression » ou « avec progression » varient selon la source des données (essai ALCYONE et essai FIRST); cette hétérogénéité n'a toutefois pas une grosse incidence sur le rapport coût/utilité différentiel. Ainsi, le Comité conclut qu'au prix indiqué, le schéma D-VMP ne peut être perçu comme rentable comparativement aux schémas VMP, CyBorD ou Rd.

Lors du réexamen de la recommandation initiale, le CEEP se penche sur les commentaires du demandeur. Plus précisément, ce dernier critique le choix d'un horizon temporel de 10 ans dans la réanalyse et souligne que, dans des évaluations antérieures du PPEA portant sur le myélome multiple, le GOE a utilisé un horizon de 20 ans. Le GOE reconnaît qu'un horizon temporel de 20 ans a déjà été utilisé dans des contextes semblables, mais maintient les estimations de sa réanalyse en ce qui concerne les limites

inférieure et supérieure du rapport cout/efficacité différentiel (RCED). Le GOE et le GOC reconnaissent tous deux que certains patients traités par le schéma D-VMP pourraient vivre 10 ans, voire plus. Cependant, vu le suivi relativement court de l'essai ALCYONE (suivi médian : 27,8 mois) et l'absence de données de suivi à long terme, ils estiment qu'un horizon temporel de 10 ans est approprié. Le CEEP est du même avis, et il sait gré au GOE d'avoir effectué des analyses de sensibilité pour déterminer l'incidence de l'horizon temporel sur la réanalyse (estimation dans le meilleur des cas). Le Comité juge donc toujours que l'association D-VMP n'est pas rentable en comparaison des associations VMP, CyBorD et Rd.

Le CEEP se penche sur la faisabilité de la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement visant l'association D-VMP. Contrairement à ce que dit le demandeur dans son analyse d'impact budgétaire, la majorité des patients recevraient l'association D-VMP en première intention, et peu d'entre eux recevraient un traitement de première intention sans daratumumab; ainsi, le Comité ne croit pas que la part de marché avancée soit réaliste. Le scénario de remboursement présenté dans l'analyse d'impact budgétaire n'indique pas clairement comment il tient compte de l'évolution possible de la part de marché découlant du passage du statut de traitement de deuxième intention à celui de traitement de première intention; pourtant, le CEEP s'attend à ce que ce changement ait une incidence non négligeable sur le budget du traitement des nouveaux cas de myélome multiple. Ainsi, le Comité estime que l'impact budgétaire avancé dans l'analyse du demandeur est grandement sous-estimé, qu'il serait probablement important, vu le cout élevé de l'association D-VMP et le grand nombre de patients qui seraient admissibles à ce traitement en première intention. Le CEEP conclut que l'abordabilité de ce médicament passe nécessairement par une réduction substantielle de son prix.

Le demandeur est en désaccord avec le GOE sur le fait que l'impossibilité d'évaluer l'incidence des traitements de troisième intention serait une limite importante du modèle d'analyse d'impact budgétaire présenté. Le GOC mentionne que les patients qui ont une récurrence à court terme pourraient entamer un traitement de troisième intention dans l'horizon temporel de trois ans de l'analyse; cependant, le GOE n'a pu mener une analyse de l'impact des traitements. Le Comité convient qu'il s'agit bien d'une limite, mais également que peu de patients recevront vraisemblablement un traitement de troisième intention dans la fenêtre de trois ans. Néanmoins, il croit toujours que l'impact budgétaire présenté est grandement sous-estimé, et qu'il sera probablement important, vu le cout élevé de l'association D-VMP et le grand nombre de patients qui seraient admissibles à ce traitement en première intention.

Le Comité se penche également sur le fait que le demandeur a appuyé la conversion rapide en recommandation finale, alors que les commentaires transmis indiquent qu'il conteste la réanalyse faite par le GOE des estimations de RCED et les limites soulevées relativement à son analyse d'impact budgétaire, qui ont obligé le Comité à bien peser sa recommandation. Le CEEP prend acte des réserves du demandeur; il réfléchit à l'incidence de ce type de rétroaction (accompagnant un appui à la conversion rapide) sur l'accès des patients aux traitements, et exprime de la perplexité. Il est important de concilier l'obligation de diligence dans la prise en compte des réserves importantes formulées par les intervenants avec la visée d'offrir l'accès au traitement en temps opportun.

Même si l'essai ALCYONE portait seulement sur des patients ayant un indice ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 à 2, la décision d'admettre ou non un patient selon son indice fonctionnel relèverait de l'oncologue traitant. Le CEEP est d'avis que les patients ayant un bon indice fonctionnel devraient être admissibles au traitement par le schéma D-VMP. Au sujet du gaspillage, il s'agit bien d'un risque dans les petits centres; d'ailleurs, les estimations dans le meilleur des cas du GOE en tiennent compte, contrairement à l'analyse de référence fournie par le demandeur. Vous trouverez à l'annexe 1 les autres questions du GCP avec les réponses du Comité.

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 deux groupes de cliniciens inscrits représentant huit cliniciens : un exposé au nom de sept cliniciens du réseau de recherche de Myélome Canada, et le commentaire d'un clinicien ontarien;
- les commentaires du Groupe consultatif provincial (GCP) du PPEA.

Le Comité s'est également penché sur les commentaires au sujet de sa recommandation initiale transmis par :

- un groupe de défense des intérêts des patients, Myélome Canada;
- un clinicien de l'Ontario;
- le GCP;
- le demandeur, Janssen.

Dans sa recommandation initiale, le CEEP préconise le remboursement de l'association D-VMP dans le traitement du myélome multiple nouvellement diagnostiqué chez le patient non admissible à une greffe autologue de cellules souches si, et seulement si, les conditions ci-dessous sont respectées :

- Amélioration du rapport coût/efficacité du traitement pour atteindre un niveau acceptable.
- Examen de la faisabilité de l'adoption (impact budgétaire).

Myélome Canada, le clinicien ontarien et le GCP étaient favorables à la recommandation initiale et ont appuyé sa conversion rapide en recommandation finale. Le demandeur était partiellement favorable à la recommandation initiale et a appuyé la conversion rapide. Il contestait toutefois les estimations des analyses du GOE et les limites de l'analyse d'impact budgétaire, de sorte que le CEEP a dû revoir sa recommandation.

Bénéfice clinique global

Portée de la revue systématique du PPEA

La revue systématique vise à évaluer l'innocuité et l'efficacité du schéma D-VMP en comparaison avec des comparateurs pertinents (VMP, CyBorD et Rd) dans le traitement du myélome multiple nouvellement diagnostiqué chez le patient non admissible à une greffe autologue de cellules souches.

Étude retenue : l'essai ALCYONE, un essai clinique randomisé comparant les schémas D-VMP et VMP

La revue systématique du PPEA porte sur un essai clinique randomisé ouvert de phase III (l'essai ALCYONE) qui examine l'effet et l'innocuité de l'ajout du daratumumab à la combinaison VMP dans le traitement du myélome multiple nouvellement diagnostiqué chez le patient non admissible à une greffe autologue de cellules souches.

La revue du PPEA fournit également des données contextuelles sur diverses études :

- Évaluation critique d'une étude de cohorte non randomisée repérée par le demandeur et l'équipe d'examen, portant sur différents schémas posologiques contenant du bortézomib, notamment les associations CyBorD, VMP et bortézomib-dexaméthasone, dans le traitement du myélome multiple chez le patient non admissible à une greffe.
 - Le CEEP prend note de la conclusion générale de l'équipe d'examen au sujet de l'étude : les résultats sont généralement acceptés, et le GOC accepte l'hypothèse selon laquelle l'association CyBorD est aussi efficace que l'association VMP.
- Évaluation critique de comparaisons indirectes naïve et deux à deux ajustée démontrant la non-infériorité des schémas de traitement VMP modifiés par rapport à l'association VMP (essai VISTA).

Le CEEP se penche sur les comparaisons démontrant la non-infériorité des schémas de traitement VMP modifiés par rapport à l'association VMP (essai VISTA) et conclut que ces résultats concordent avec les attentes des cliniciens, étant donné que le GOC a lui aussi constaté. (Le rapport d'orientation du PPEA a pris en considération certains renseignements que le fabricant a demandé de garder confidentiels, en vertu des lignes directrices de divulgation d'information dans le cadre du PPEA. Ces renseignements demeureront caviardés jusqu'à ce que le fabricant autorise leur divulgation publique.)
- Évaluation critique de la métaanalyse en réseau du demandeur comparant les résultats de plusieurs essais cliniques randomisés et évaluant les traitements de première intention du myélome multiple chez le patient non admissible à une greffe.
 - Le CEEP prend acte de la conclusion générale de l'équipe d'examen concernant la métaanalyse en réseau : bien qu'il semble que certains schémas posologiques Rd aient une efficacité comparable à l'association D-VMP, les autres schémas évalués procurent des résultats inférieurs quant à la survie sans progression et à la survie globale. Cependant, la plupart des schémas à l'étude ne sont pas pertinents en contexte canadien (non utilisés au Canada). En outre, les intervalles de crédibilité étaient étendus; les conclusions doivent donc être interprétées avec prudence.

Population étudiée : patients non admissibles à une greffe; âge médian de 71 ans

Voici les principaux critères d'admissibilité : diagnostic récent; myélome multiple confirmé; patient non admissible à une greffe de cellules souches en raison d'une affection coexistante ou de son âge (65 ans et plus non admissible); indice fonctionnel ECOG de 0 à 2. Les patients atteints d'amylose primaire ou de gammopathie monoclonale de signification indéterminée ou de myélome multiple indolent sont exclus. L'âge médian est de 71 ans, et de 15 à 17 % des patients ont un myélome présentant un risque élevé d'anomalies cytogénétiques.

Principaux résultats quant à l'efficacité : allongement statistiquement significatif et d'importance clinique de la survie sans progression, et tendance à l'amélioration de la survie globale

Les principaux critères d'évaluation examinés par le CEEP sont la survie sans progression et la survie globale. Le schéma D-VMP est associé à une amélioration statistiquement significative et d'importance clinique de la survie sans progression. En ce qui concerne la survie globale, les résultats à la lumière d'un suivi prolongé (données mises à jour; médiane : 27,8 mois) sont plus favorables à l'association D-VMP que ceux reposant sur des données de suivi court (16,5 mois). Le CEEP est conscient que, bien que la survie globale médiane n'ait pas été atteinte, il semble y avoir un bénéfice sur le plan de la survie, si on compare l'association D-VMP à l'association VMP; il conclut donc à une tendance à l'amélioration de la survie globale.

Selon les résultats après un suivi médian de 16,5 mois, le risque de progression ou de décès dans le groupe traité par l'association D-VMP est de 50 % plus faible que le risque dans le groupe traité par VMP (rapport des risques instantanés [RRI] : 0,50; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,38 à 0,65; $P < 0,001$). En tout, 45 patients sont décédés dans le groupe D-VMP, et 48 dans le groupe VMP; la survie globale médiane n'a pas encore pu être mesurée (l'analyse finale de la survie globale sera effectuée après 330 décès).

Selon les résultats après un suivi médian de 27,8 mois, la SSP médiane n'a pas été atteinte dans le groupe D-VMP et était de 19,1 mois dans le groupe VMP (RRI : 0,43; IC à 95 % de 0,35 à 0,54; $P < 0,0001$). Bien que la survie globale médiane n'ait pas été atteinte, l'ajout de daratumumab à l'association VMP semble procurer un bénéfice à court terme sur le plan de la survie.

Résultats rapportés par les patients : aucune détérioration de la qualité de vie

Les critères d'évaluation comprennent aussi les résultats rapportés par les patients, évalués au moyen du questionnaire EORTC-QLQ-C30, du questionnaire EuroQol à cinq dimensions (EQ-5D-5L) et de données sur l'utilisation des ressources en santé. Le CEEP se penche sur ces différents indicateurs et constate que, mis à part au premier moment d'évaluation, où l'association D-VMP est associée à une amélioration statistiquement significative à la sous-échelle de l'état de santé général et à l'ÉVA EQ-5D comparativement à l'association VMP, il n'y a aucune différence significative dans les indicateurs de qualité de vie. Le Comité conclut donc que le schéma D-VMP n'entraîne pas de détérioration de la qualité de vie comparativement au schéma VMP.

Limites : essai non aveugle; données sur la survie globale incomplètes

L'essai ALYCONE n'a pas été mené en aveugle, et bien que la survie globale médiane n'ait pas été atteinte (l'analyse sera effectuée après 330 décès), il semblerait que le schéma D-VMP procure un bénéfice à court terme sur ce plan par rapport au schéma VMP. L'essai emploie l'association VMP comme comparateur, et aucun ECR comparant l'association D-VMP à d'autres interventions pertinentes n'a été relevé. Cependant, le demandeur a fourni une métaanalyse en réseau visant à comparer l'efficacité de l'association D-VMP à celle d'autres options de traitement.

Innocuité : infections et pneumonies plus fréquentes dans le groupe D-VMP, mais profil de toxicité dans l'ensemble gérable

Les effets indésirables les plus souvent signalés, tous grades confondus (au moins 20 % des patients d'un des groupes) sont : la neutropénie (49,7 % des patients du groupe D-VMP et 52,5 % de ceux du groupe VMP) et la thrombopénie (48,8 % et 53,7 %). Les effets indésirables de grade 3 et 4 les plus fréquents sont la neutropénie (39,9 % et 38,7 %), la thrombopénie (34,4 % et 37,6 %) et l'anémie (15,9 % et 19,8 %). Une proportion supérieure des patients du groupe D-VMP a signalé des infections et des pneumonies. Le CEEP relève des réactions à la perfusion chez 27,7 % des patients traités avec le daratumumab. Le Comité remarque également que le nombre de patients ne poursuivant pas le traitement ainsi que le nombre de décès reliés au traitement sont semblables dans les deux groupes de traitement. Il ajoute que bien que certains effets toxiques soient plus nombreux avec l'association D-VMP, ils sont malgré tout gérables.

Besoin et fardeau de la maladie : besoin de nouvelles options thérapeutiques offrant une amélioration avérée de la survie globale

En 2017, environ 2 900 nouveaux cas de myélome ont été diagnostiqués au Canada – 1 700 chez des hommes, et 1 200 chez des femmes. La même année, ce cancer a entraîné 1 450 décès, soit environ quatre pour 100 000 habitants. La prévalence du myélome est environ trois fois et demie plus élevée que son incidence, et l'âge médian au diagnostic est de 65 ans. Les options de première intention sont actuellement le bortézomib, le melphalan et la prednisone (VMP); le cyclophosphamide, le bortézomib et la dexaméthasone (CyBorD); et le lénalidomide et la dexaméthasone (Rd). Le CEEP a émis récemment une recommandation sur le lénalidomide en association avec le bortézomib et la dexaméthasone chez une population semblable; cependant, cette association n'est actuellement pas financée au Canada. Le Comité reconnaît le besoin de nouveaux traitements procurant une amélioration avérée de la survie globale chez ces patients.

Commentaires de cliniciens inscrits : l'association D-CyBorD préférée à l'association D-VMP

Le CEEP prend acte des commentaires des cliniciens inscrits, plus particulièrement : leur conclusion selon laquelle l'association CyBorD est semblable à l'association VMP (ce qu'appuie une étude de cohorte non randomisée); leur préférence pour l'association CyBorD (qui reflète la pratique clinique au Canada); leur préférence pour l'association D-CyBorD plutôt que l'association D-VMP (profil de toxicité plus favorable et administration plus commode du bortézomib); et leur mention des données probantes d'un essai de phase II appuyant l'association D-CyBorD (étude LYRA). Le CEEP prend également note de l'avis des cliniciens inscrits, qui estiment que le daratumumab devrait être utilisé en première intention pour maximiser le bénéfice en début de traitement, et que la reprise du traitement en deuxième intention ou ultérieurement n'est pas recommandée (ce qui concorde avec l'opinion du GOC).

Au réexamen, le CEEP prend acte du commentaire sur la recommandation initiale, transmis par le clinicien inscrit, selon lequel il y aura lieu d'aborder la question du phénotypage érythrocytaire si le remboursement de l'association D-VMP venait à être mis en œuvre. Le GOE note dans son rapport final que le coût de cette analyse n'est pas inclus dans le modèle pharmacoéconomique, mais le GOC estime que ce coût ne serait pas considérable. Il ajoute que le phénotypage est un facteur logistique et que cette analyse se fait actuellement, comme le daratumumab est d'usage autorisé en cas de récurrence.

Valeurs et attentes des patients

Valeurs des patients atteints de myélome multiple : les symptômes qu'il serait important de maîtriser sont, en ordre, les infections, les problèmes rénaux, les problèmes de mobilité, la douleur, la fatigue, la neuropathie et l'essoufflement

Les patients ont également mentionné que leur bien-être émotionnel était affecté, et que les symptômes pouvaient varier au cours de leur traitement. La plupart des symptômes ont un effet de neutre à important sur les activités quotidiennes et la qualité de vie. Plus précisément, les patients indiquent que ce que leur maladie limite le plus est leur capacité à travailler, suivie de leur capacité à voyager, à faire de l'activité physique, à faire du bénévolat, à effectuer des tâches ménagères, à s'acquitter de leurs obligations familiales et à passer du temps avec leurs proches. Les aidants se trouvent aussi à composer avec des restrictions dans leur quotidien; les aspects les plus affectés sont la possibilité de voyager, puis la possibilité de faire du bénévolat, de passer du temps avec ses proches, de se concentrer, de s'acquitter de ses obligations familiales, de travailler, de faire de l'activité physique et d'effectuer des tâches ménagères.

Valeurs des patients au sujet du traitement : rémission, amélioration de la qualité de vie, maîtrise de la maladie, allongement de la vie, effets secondaires moins nombreux que d'autres options, possibilité de vivre une vie normale

Les patients souhaitent qu'un traitement leur offre la rémission et la maîtrise de la maladie, améliore leur qualité de vie, allonge leur espérance de vie, ait moins d'effets secondaires que les autres traitements, et leur permette de jouir d'une vie normale. Ils s'attendent à ce que le daratumumab permette la maîtrise de symptômes comme les infections, les problèmes rénaux, les problèmes de mobilité, la douleur, la fatigue, la neuropathie et l'essoufflement. En outre, ils veulent une option de traitement qui les rendra capables d'accomplir leurs activités quotidiennes, comme travailler, voyager, effectuer des tâches ménagères, et s'acquitter de leurs obligations familiales.

Les patients traités par les associations VMP et CyBorD ont des attentes différentes à l'égard de leur traitement. Les attentes les plus importantes sont l'amélioration de la qualité de vie et la possibilité de jouir d'une vie normale dans le groupe recevant le schéma VMP, et la rémission et la maîtrise de la maladie dans celui recevant le schéma CyBorD. Les deux tiers (n = 2) des patients traités par VMP jugent que leurs attentes relatives à l'allongement de la vie ont été satisfaites, et la moitié (n = 6) des patients traités par CyBorD jugent que leurs attentes sur le plan de la maîtrise de la maladie ont été satisfaites. Tous les patients recevant l'association VMP (n = 3) qualifient leur qualité de vie de mauvaise ou passable, tandis que 58 % (n = 7) de ceux recevant l'association CyBorD

qualifient leur qualité de vie de bonne, très bonne ou excellente. Dans l'ensemble, la plupart des patients traités par les associations VMP et CyBorD trouvent leur traitement efficace; seul un patient traité par CyBorD estime que ce traitement n'est pas efficace pour maîtriser le myélome multiple.

ÉVALUATION ÉCONOMIQUE

Modèle économique présenté : analyses cout/efficacité et cout/utilité

Le GOE se penche sur une analyse cout/efficacité et une analyse cout/utilité comparant l'association D-VMP (daratumumab, bortézomib, melphalan et prednisone) à l'association VMP (bortézomib, melphalan et prednisone); à l'association CyBorD (cyclophosphamide, bortézomib et dexaméthasone); et à l'association Rd (lénalidomide et dexaméthasone) dans le traitement du myélome multiple nouvellement diagnostiqué chez le patient non admissible à une greffe autologue de cellules souches.

Fondement du modèle économique : modèle à survie partitionnée

Le modèle à survie partitionnée compte trois états de santé (avant progression, progression et décès) et utilise un cycle d'une semaine. Les données d'efficacité et d'innocuité de l'essai ALCYONE sont utilisées dans la comparaison des associations D-VMP et VMP. Le modèle prend pour hypothèse que l'efficacité de CyBorD est la même que celle de VMP mesurée dans l'essai ALCYONE. La survie sans progression de l'association Rd provient de l'essai FIRST, et la survie globale, d'une métaanalyse en réseau. Les indicateurs d'innocuité sont basés sur des essais publiés sur ces schémas. Les coefficients d'utilité utilisés dans le scénario de référence proviennent d'une analyse des données du questionnaire EQ-5D-5L de l'essai ALCYONE avant et après la progression.

Couts liés au médicament : cout élevé du daratumumab

Ventilation des couts du schéma D-VMP :

- Le daratumumab coute 598,02 \$ le flacon de 100 mg et 2 392,08 \$ le flacon de 400 mg.
- Le bortézomib coute 1 402,42 \$ le flacon de 3,5 mg.
- Le melphalan coute 1,7372 \$ l'unité (emballage de 50 unités de 2 mg) = 86,86 \$ l'emballage.
- La prednisone coute 0,1735 \$ l'unité (emballage de 100 unités de 50 mg) = 17,35 \$ l'emballage, ou encore 0,0220 \$ l'unité (emballage de 100 unités de 5 mg) = 2,20 \$ l'emballage.

Voici le cout total des médicaments par cycles de 42 jours :

- Pour le 1^{er} cycle, le cout est de 43 939 \$.
- Pour les cycles 2 à 9, le cout est de 16 640 \$ par cycle.
- À compter du 10^e cycle (jusqu'à la progression), le cout est soit de 6 828 \$ (une perfusion de daratumumab), soit de 13 656 \$ (deux perfusions) par cycle.

Voici le cout total des médicaments calculé par cycles de 28 jours :

- Pour le 1^{er} cycle de 42 jours, le cout moyen est de 29 292,70 \$ par cycle de 28 jours.
- Pour les cycles 2 à 9 de 42 jours, le cout moyen est de 11 093,40 \$ par cycle de 28 jours.
- À compter du 10^e cycle de 42 jours (jusqu'à la progression), le cout est de 6 828 \$ par cycle de 28 jours (une perfusion toutes les 4 semaines [28 jours]).

Ventilation des couts du schéma VMP :

- Le bortézomib coute 1 402,42 \$ le flacon de 3,5 mg.
- Le melphalan coute 1,7372 \$ l'unité (emballage de 50 unités de 2 mg) = 86,86 \$ l'emballage.
- La prednisone coute 0,1735 \$ l'unité (emballage de 100 unités de 50 mg) = 17,35 \$ l'emballage, ou encore 0,0220 \$ l'unité (emballage de 100 unités de 5 mg) = 2,20 \$ l'emballage.

Voici le cout total des médicaments par cycles de 42 jours :

- Pour le 1^{er} cycle, le cout est de 7 031 \$.
- Pour les cycles 2 à 9, le cout est de 3 278 \$ par cycle.
- Par la suite (jusqu'à la progression), le cout est de 0 \$ par cycle*.

Voici le cout total des médicaments calculé par cycles de 28 jours :

- Pour le 1^{er} cycle de 42 jours, le cout moyen est de 4 687,66 \$ par cycle de 28 jours.
- Pour les cycles 2 à 9, le cout moyen est de 2 185,07 \$ par cycle.
- Par la suite (jusqu'à la progression), le cout est de 0 \$ par cycle*.

Ventilation des couts du schéma CyBorD :

- Le bortézomib coute 1 402,42 \$ par flacon de 3,5 mg.
- Le cyclophosphamide coute 0,4740 \$ l'unité (emballage de 100 unités de 50 mg).
- La dexaméthasone coute 0,3046 \$ l'unité (emballage de 100 unités de 4 mg).
- Le traitement décrit dans le modèle coute 4 055 \$ par cycle de 28 jours.

Ventilation des couts du schéma Rd :

- Le lénalidomide coute 424,00 \$ l'unité (emballage de 21 unités de 25 mg).
- La dexaméthasone coute 0,3046 \$ l'unité (emballage de 100 unités de 4 mg).
- Le traitement décrit dans le modèle coute 8 916 \$ par cycle de 28 jours.

* Le VMP est administré durant neuf cycles maximum dans les deux schémas (D-VMP et VMP); ainsi, le cout de VMP après le cycle 9 est de 0 \$.

Estimation du rapport cout/efficacité : non avantageux comparativement aux associations VMP, CyBorD et Rd

Le CEEP se penche sur les interventions du GOE pour s'attaquer aux sources d'incertitude liées aux intrants du modèle (horizon temporel, traitements ultérieurs, cout du bortézomib, gaspillage et choix de la méthode d'ajustement paramétrique des courbes de survie globale avec le schéma VMP [limite supérieure établie seulement pour la comparaison entre D-VMP et VMP]). Il appuie la réanalyse du GOE. Le Comité prend acte de la limite inférieure du GOE dans le scénario de référence (qui est supérieure à l'estimation fournie par le demandeur) et de l'impossibilité de calculer une limite supérieure pour la comparaison entre l'association D-VMP et les associations CyBorD et Rd, qui s'explique par l'incertitude entourant les résultats de comparaison de la MR. La meilleure estimation du GOE dans la comparaison entre D-VMP et VMP va de 170 859 \$/AVAQ à 389 092 \$/AVAQ, tandis que le rapport cout/utilité différentiel (RCUD) présenté par le demandeur est de 145 207 \$/AVAQ. La meilleure estimation du GOE dans la comparaison entre D-VMP et CyBorD va de 172 194 \$/AVAQ à une valeur inconnue (en raison de l'incertitude), alors que le RCUD du demandeur est de 144 171 \$/AVAQ. En ce qui concerne la comparaison entre D-VMP et Rd, la meilleure estimation du GOE va de 243 804 \$/AVAQ à une valeur inconnue (en raison de l'incertitude), alors que le RCUD du demandeur est de 155 180 \$/AVAQ. Le CEEP conclut donc qu'au prix indiqué, l'association D-VMP ne peut être considérée comme rentable comparativement aux associations VMP, CyBorD et Rd. Le CEEP ayant conclu au bénéfice clinique net de l'association D-VMP comparativement à VMP dans ce contexte, il suggère aux autorités sanitaires de négocier des ententes de prix ou des structures de cout qui permettraient d'améliorer le rapport cout/efficacité et l'abordabilité du daratumumab par rapport aux autres options thérapeutiques contre le myélome multiple.

Lors du réexamen de la recommandation initiale, le CEEP se penche sur les commentaires du demandeur. Bien que celui-ci appuie la conversion rapide de la recommandation initiale en recommandation finale, il conteste des aspects de l'analyse du GOE; le Comité est ainsi dans l'obligation de revoir sa recommandation initiale, ce qui repousse la mise en œuvre de la recommandation. Plus précisément, le demandeur critique le choix d'un horizon temporel de 10 ans dans la réanalyse et souligne que, dans des évaluations antérieures du PPEA portant sur le myélome multiple, le GOE a utilisé un horizon de 20 ans. Le GOE reconnaît qu'un horizon temporel de 20 ans a déjà été utilisé dans des contextes semblables, mais maintient les estimations de sa réanalyse en ce qui concerne les limites inférieure et supérieure du rapport cout/efficacité différentiel (RCED). Le GOE et le GOC reconnaissent tous deux que certains patients traités par le schéma D-VMP pourraient vivre 10 ans, voire plus. Cependant, vu le suivi relativement court de l'essai ALCYONE (suivi médian : 27,8 mois) et l'absence de données de suivi à long terme, ils estiment qu'un horizon temporel de 10 ans est approprié. Le GOE a effectué des analyses de sensibilité supplémentaires à sa réanalyse finale (estimation dans le meilleur des cas) afin d'aider le CEEP à comprendre l'incidence de l'horizon temporel. Le Comité estime donc toujours que l'association D-VMP n'est pas rentable en comparaison des associations VMP, CyBorD et Rd.

FAISABILITÉ DE L'ADOPTION

Aspects à prendre en considération dans la mise en œuvre et impact budgétaire : impact considérablement sous-estimé

Les facteurs qui influencent le plus l'analyse d'impact budgétaire sont la taille de la population, le cout associé au gaspillage, le cout des traitements subséquents et la part de marché. Le GOE constate qu'il est pour le moment difficile de connaître la précision des données sur la population admissible et la part de marché. Cependant, il a pu modifier ces paramètres afin de tester différentes valeurs.

Parmi les principales limites du modèle d'analyse budgétaire : l'impossibilité d'évaluer l'incidence des traitements de troisième intention pris en compte dans le modèle de l'analyse cout/efficacité. L'analyse d'impact budgétaire ne tenait compte que des

traitements de première et de deuxième intention. Ce paramètre n'était pas modifiable et n'a donc pas été approfondi par le GOE, mais il pourrait y avoir un impact budgétaire important. Le Comité note que la majorité des patients recevraient l'association D-VMP en première intention, et que peu d'entre eux subiraient un traitement de première intention ne comprenant pas le daratumumab, de sorte que l'impact budgétaire présenté de l'association D-VMP est sous-estimé de beaucoup et que l'impact serait vraisemblablement beaucoup plus grand, vu le coût élevé du schéma D-VMP et le grand nombre de patients qui recevraient ce traitement en première intention. Compte tenu du coût élevé du daratumumab, du grand nombre de patients admissibles au traitement, de la durée de traitement indéterminée, mais potentiellement longue, et de l'impact élargi d'un schéma posologique complexe, le CEEP estime que l'abordabilité de ce médicament passe nécessairement par une réduction substantielle de son prix.

Le demandeur est en désaccord avec le GOE sur le fait que l'impossibilité d'évaluer l'impact des traitements de troisième intention constitue une limite importante du modèle de l'analyse d'impact budgétaire. Bien qu'il ait appuyé la conversion rapide de la recommandation, il a contesté plusieurs aspects de l'analyse du GOE, de sorte que le Comité a dû retarder la mise en œuvre de la recommandation pour effectuer un réexamen. Le demandeur soutient que les temps de traitement du scénario de référence et du nouveau scénario sont assez longs pour que les patients ne subissent pas de traitement de troisième intention dans l'horizon temporel de trois ans, et que l'inclusion des traitements de troisième intention augmenterait les coûts ultérieurs des schémas posologiques de comparaison et diminuerait l'impact budgétaire différentiel global du financement du daratumumab en première intention. Le GOE, après consultation avec le GOC, soulève qu'il se pourrait qu'un patient qui connaît une rechute précoce entame un traitement de troisième intention dans l'horizon temporel de trois ans. Cependant, le GOE n'est pas en mesure d'effectuer une analyse de l'impact de ces traitements, de sorte qu'on ignore avec certitude de quoi il en retourne. Le Comité estime que cette limite est raisonnable et reconnaît que le nombre de patients qui auraient besoin d'un traitement de troisième intention dans l'horizon temporel établi serait somme toute faible. Néanmoins, il croit toujours que l'impact budgétaire présenté est considérablement sous-estimé, et que l'impact potentiel sera important, vu le coût élevé de l'association D-VMP et le grand nombre de patients qui seraient admissibles à ce traitement en première intention.

On ignore l'ordre optimal des traitements du myélome multiple nouvellement diagnostiqué chez le patient non admissible à une greffe autologue de cellules souches; le Comité ne peut donc pas formuler de recommandation fondée sur des données probantes à ce sujet. Les provinces devront se pencher sur cette question au moment de la mise en œuvre de la recommandation de remboursement du daratumumab, et il serait très utile qu'elles collaborent à l'élaboration d'une approche pancanadienne uniforme.

Lorsque viendra le temps de mettre en œuvre une recommandation visant le remboursement de l'association D-VMP, les provinces et territoires pourraient envisager de rembourser également l'association D-CyBorD; en effet, le CEEP, à l'instar des cliniciens inscrits et du GOC, estime que l'association D-CyBorD serait vraisemblablement aussi efficace que l'association D-VMP, et possiblement moins toxique, d'après les commentaires, les antécédents cliniques et les attentes des patients, les données probantes collectées en situation réelle d'utilisation et la préférence exprimée par les cliniciens inscrits pour l'association D-CyBorD pour cette raison et en raison du schéma d'administration plus pratique du bortézomib. Myélome Canada et le GOC appuient eux aussi l'inclusion de l'association D-CyBorD à la recommandation de financement.

À la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement de l'association D-VMP (ou D-CyBorD), les provinces et territoires pourraient envisager d'aborder le besoin limité dans le temps de l'ajout de daratumumab au traitement des patients qui viennent de commencer un traitement par le schéma VMP ou par le schéma CyBorD. En ce qui concerne les patients ayant récemment terminé un traitement de première intention sans daratumumab (p. ex. VMP, CyBorD, Rd), le daratumumab serait gardé pour un traitement ultérieur, plutôt que d'être ajouté après le protocole de chimiothérapie.

Les provinces et territoires pourraient rembourser la posologie canadienne du schéma VMP en plus de la posologie employée dans l'essai ALCYONE.

Le CEEP reconnaît que le schéma posologique recommandé du daratumumab pour le myélome multiple nouvellement diagnostiqué n'est pas le même que celui pour le myélome récidivant ou réfractaire et que la fréquence d'administration n'est pas la même avec l'association VMP qu'avec l'association CyBorD, et il souligne que cette situation pourrait donner lieu à des erreurs. Il mentionne en outre que les centres ont différentes approches pour réduire le risque d'erreur et qu'il serait très utile que les provinces et territoires collaborent afin de mettre sur pied une approche nationale uniforme à cet égard.

Le CEEP remarque que l'administration du daratumumab par voie intraveineuse nécessite de nombreuses ressources du fait de sa durée, de sa fréquence et de son schéma posologique variable. De plus, il note que la durée de perfusion potentiellement longue du daratumumab risque d'accroître considérablement l'utilisation des ressources. En outre, l'administration du médicament poserait des difficultés pour certains centres de traitement du cancer dont les heures journalières d'ouverture sont limitées (par exemple 8-10 heures), étant donné qu'une durée de perfusion prolongée et des médicaments de soutien supplémentaires peuvent s'avérer

nécessaires chez certains patients. Il est possible que les perfusions de daratumumab doivent être échelonnées sur plusieurs jours, selon les besoins du patient et du centre de traitement (p. ex. réaction à une perfusion antérieure, stabilité du médicament).

Le CEEP constate également que la durée de perfusion variable, le nombre potentiellement élevé de patients admissibles à ce traitement en tenant compte des nouveaux cas et des cas existants ainsi que la prise en charge des réactions à la perfusion, qui pourraient allonger la perfusion des doses subséquentes, pourraient influencer considérablement sur l'offre de séances de chimiothérapie à tous les patients cancéreux nécessitant un traitement systémique. La mise en place d'un traitement à base de daratumumab par voie intraveineuse au sein du système de santé représente donc un coût de renonciation non négligeable. En outre, le Comité prend note des ressources supplémentaires substantielles de pharmacie et de soins infirmiers nécessaires à la préparation et à l'administration du daratumumab. Par conséquent, les administrations devront tenir compte de l'incidence non négligeable sur les infrastructures, les ressources, le personnel infirmier et les pharmaciens lorsqu'ils se pencheront sur la faisabilité de l'adoption.

Si le traitement par le daratumumab était offert, un grand nombre de patients y seraient admissibles et, comme le médicament interfère avec les tests de compatibilité sanguine, les patients devraient subir un phénotypage érythrocytaire avant l'amorce du traitement. Il est donc conseillé que les administrations se mettent en rapport avec la Société canadienne du sang avant la mise en place du traitement afin de relever les éventuels obstacles.

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
Daryl 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 :

- Le D^r Henry Conter, qui n'était pas présent à la réunion.
- 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 :

- Les D^{rs} Henry Conter, Avram Denburg, Christian Kollmannsberger et W. Dominika Wranik, qui n'étaient pas présents 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'association D-VMP dans le traitement du myélome multiple, durant l'élaboration de la recommandation initiale, cinq membres étaient en conflit d'intérêts réel, possible ou perçu et, conformément aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts, aucun d'entre eux n'a été exclu du vote. Il en allait de même pour l'examen dans le cadre de l'élaboration de la recommandation finale.

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 patients, 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. Janssen Canada, en sa qualité de propriétaire principal des données, n'a pas consenti à la divulgation de certains renseignements cliniques; en conséquence, ces renseignements ont été caviardés dans le rapport de la recommandation et les rapports d'orientation accessibles au public.

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
<p>Traitements actuellement remboursés</p> <ul style="list-style-type: none"> Les associations bortézomib/melphalan/prednisone (VMP), cyclophosphamide/bortézomib/dexaméthasone (CyBorD) et lénalidomide/dexaméthasone (Rd) sont remboursées par toutes les provinces dans le traitement du myélome multiple nouvellement diagnostiqué chez le patient non admissible à une greffe autologue de cellules souches. Le GCP mentionne que CyBorD est actuellement le traitement de choix dans ce contexte. Bien que le comparateur utilisé dans l'essai ALCYONE (VMP) soit un traitement remboursé, il est rarement utilisé chez cette population. Le GCP aimerait donc en savoir plus sur l'utilisation du daratumumab en combinaison avec d'autres schémas posologiques au bortézomib (p. ex. CyBorD ou BMD [bortézomib/melphalan/dexaméthasone]). 	<p>Traitements actuellement remboursés</p> <ul style="list-style-type: none"> Le CEEP prend acte des options thérapeutiques remboursées au Canada et reconnaît que, si l'association VMP est remboursée, elle est rarement utilisée dans le contexte à l'étude. Le Comité souligne que l'association CyBorD est le schéma privilégié et qu'elle reflète la pratique clinique au Canada. Le CEEP prend note de l'étude mentionnée par les cliniciens inscrits, l'essai LYRA, qui porte sur l'association D-CyBorD, et de la constatation du GOC quant à l'absence d'ECR de phase III comparant les associations D-VMP et D-CyBorD. Le Comité reconnaît que les cliniciens inscrits préfèrent l'association D-CyBorD à l'association D-VMP, préférence qui s'explique par le profil de toxicité plus favorable et la fréquence d'administration plus pratique du bortézomib dans le schéma D-CyBorD (une fois par semaine, plutôt que deux), et par les données probantes d'un essai de phase II (étude LYRA, portant sur les patients non admissibles à une greffe) appuyant l'association D-CyBorD. Le Comité se penche en outre sur l'extrapolation des résultats de l'essai ALCYONE à l'association D-CyBorD. Le GOC estime qu'en l'absence d'un essai clinique randomisé comparant les associations D-CyBorD et CyBorD, on peut s'attendre à ce que l'ajout de daratumumab entraîne une amélioration de l'efficacité semblable à celle entraînée par l'ajout de daratumumab au schéma VMP. Le schéma D-CyBorD serait donc vraisemblablement aussi efficace, et possiblement moins toxique, que le schéma D-VMP. La décision d'inclure l'association D-CyBorD à la recommandation sur l'association D-VMP est appuyée par Myélome Canada et par le GOC. En outre, d'autres essais sur différentes combinaisons comprenant le daratumumab sont en cours (p. ex. essai MAIA).

Question du GCP	Recommandation du CEEP
<p>Patients admissibles au remboursement</p> <ul style="list-style-type: none"> Le GCP souhaite savoir si le schéma D-VMP serait limité aux patients sans amylose primaire, gammopathie monoclonale de signification indéterminée ou myélome multiple indolent. Il veut aussi savoir si les patients ayant reçu de la radiothérapie d'urgence avant le début du traitement par le schéma D-VMP seraient admissibles. Si le schéma devait être remboursé, le GCP remarque que les cas ci-dessous devraient être évalués selon des considérations temporelles : <ul style="list-style-type: none"> Patients recevant le schéma VMP ou un autre schéma contenant du bortézomib (p. ex. CyBorD) pour un myélome multiple nouvellement diagnostiqué qui ne sont pas admissibles à une greffe; Patients ayant terminé un traitement par le schéma VMP récemment dont la maladie n'a pas encore progressé. Si le passage au schéma D-VMP ou l'ajout du daratumumab au schéma VMP est approprié chez ces groupes, le GCP voudrait connaître le schéma posologique à employer et le moment approprié pour ajouter le daratumumab. 	<p>Patients admissibles au remboursement</p> <ul style="list-style-type: none"> Le Comité confirme que le traitement ne serait pas remboursé pour les patients ayant une gammopathie monoclonale de signification indéterminée, un myélome indolent ou une amylose sans signe de myélome concomitant; la radiothérapie localisée dans les 14 jours précédant l'amorce du schéma D-VMP serait vraisemblablement sûre et acceptable (voir le tableau de généralisabilité du rapport d'orientation clinique). En ce qui concerne les considérations temporelles, les provinces et territoires pourraient envisager d'ajouter le daratumumab au schéma thérapeutique de patients venant de commencer un traitement par l'association VMP ou par l'association CyBorD. Quant aux patients venant de terminer un traitement de première intention sans daratumumab (p. ex. VMP, CyBorD ou Rd), ce médicament serait gardé pour un traitement ultérieur. Le Comité estime que le passage au schéma D-VMP ou l'ajout du daratumumab au schéma VMP est approprié chez ces patients. Pour ce qui est de conseils sur le schéma posologique et le moment de l'ajout, le Comité souligne qu'il faudrait que les provinces et territoires collaborent afin de mettre sur pied une approche nationale uniforme à cet égard au moment de la mise en œuvre de la recommandation.
<p>Facteurs liés à la mise en œuvre</p> <ul style="list-style-type: none"> Le schéma posologique recommandé n'est pas le même pour le myélome multiple nouvellement diagnostiqué que pour les récurrences ou les tumeurs réfractaires, et le GCP croit que cette situation pourrait entraîner des erreurs. Le GCP estime qu'il faudrait que des processus visant à réduire le risque d'erreur et la confusion chez les patients soient en place avant la mise en œuvre de la recommandation. Il souhaite également connaître le schéma le plus approprié pour le myélome multiple nouvellement diagnostiqué chez le patient non admissible à une greffe. 	<p>Facteurs liés à la mise en œuvre</p> <ul style="list-style-type: none"> Le Comité reconnaît que le schéma posologique recommandé n'est pas le même pour le myélome multiple nouvellement diagnostiqué que pour les récurrences ou les tumeurs réfractaires, et que cette situation pourrait entraîner des erreurs. Il reconnaît aussi les différentes fréquences d'administration du schéma VMP et du schéma CyBorD et le fait que celles-ci pourraient aussi être source d'erreur. Les centres ont probablement différentes approches visant à réduire les erreurs, et le CEEP croit qu'il serait très utile que les provinces et territoires collaborent afin de mettre sur pied une approche nationale uniforme à cet égard.

Question du GCP	Recommandation du CEEP
<ul style="list-style-type: none"> Le GCP aimerait en savoir plus sur la perfusion de daratumumab en 90 minutes à compter de la troisième dose, pratique adoptée aux États-Unis pour réduire le temps au fauteuil. Le GCP fait remarquer que la dose de bortézomib de l'essai n'est pas la même que celle employée dans la pratique clinique au Canada (p. ex. fréquence hebdomadaire à tous les cycles); il aimerait savoir quelle dose de bortézomib serait utilisée en combinaison avec le daratumumab et si les résultats de l'essai ALCYONE seraient valides dans le contexte canadien. Le GCP mentionne que l'incidence d'infections était plus élevée avec l'association D-VMP dans l'essai ALCYONE. Il aimerait savoir si l'administration du facteur de croissance hématopoïétique G-CSF avec le schéma D-VMP pourrait réduire le risque d'infection et de neutropénie. Le GCP s'inquiète des coûts progressifs entraînés par le gaspillage de médicaments, tout particulièrement dans les centres où il serait difficile de partager les flacons. Bien que deux formats de flacons soient offerts, la dose dépend du poids, et il y aura du gaspillage, comme la quantité inutilisée sera jetée. Le GCP s'informe de la possibilité d'arrondir les doses (p. ex. arrondir à 10 % près, au format de flacon le plus près) afin de réduire le gaspillage. 	<ul style="list-style-type: none"> Le CEEP prend acte de l'adoption aux États-Unis de la perfusion de daratumumab en 90 minutes à compter de la troisième dose visant à réduire le temps au fauteuil. Pour autant que le Comité sache, cette pratique n'est actuellement pas appliquée au Canada; par ailleurs, le Comité n'a pas pu examiner les données probantes sur la durée de perfusion, et ne peut donc pas se prononcer sur l'efficacité, l'innocuité ou la faisabilité de cette pratique. Le Comité reconnaît que la dose de bortézomib utilisée dans l'essai est différente de celle employée en pratique clinique au Canada. Il convient avec le GOC qu'il est peu probable que ces variations donnent lieu à des résultats cliniques et de toxicité différents de ceux de l'essai. Le Comité estime donc que la dose utilisée dans l'essai est généralisable au contexte canadien, et qu'il est raisonnable que les provinces et territoires adoptent la dose de bortézomib employée dans l'essai ALCYONE ou la dose employée dans la pratique clinique canadienne (fréquence hebdomadaire à tous les cycles) dans la mise en œuvre du remboursement du schéma D-VMP. Le CEEP est conscient que l'incidence d'infections est supérieure avec l'association D-VMP qu'avec l'association VMP. Les mécanismes de prise en charge des infections et de la neutropénie, comme la réduction et le retardement de la dose, ont été envisagés de façon générale. Le facteur G-CSF est rarement utilisé. Le CEEP reconnaît que le gaspillage pourrait être un problème dans les petits centres, et mentionne que les estimations dans le meilleur des cas du GOE en tiennent compte, contrairement aux estimations du demandeur.

Question du GCP	Recommandation du CEEP
<p>Ordre et priorité des traitements</p> <ul style="list-style-type: none"> • Le GCP cherche à déterminer la séquence optimale des traitements contre le myélome multiple. Ainsi, en ce qui concerne les patients recevant le schéma D-VMP en première intention dont la maladie progresse ensuite : <ul style="list-style-type: none"> ○ Quel serait le meilleur traitement? ○ Quel serait l'ordre des traitements de deuxième et de troisième intention, comme les schémas à base de carfilzomib (p. ex. KRd), le schéma Rd, le pomalidomide, ou une reprise du traitement à base de bortézomib? ○ Quels patients seraient non admissibles à la reprise d'un traitement à base de daratumumab en deuxième intention et ultérieurement? • Le daratumumab a été évalué dans le traitement des patients atteints de myélome multiple qui ont reçu au moins un traitement, et il est financé dans plusieurs provinces dans ce contexte. Le GCP aimerait approfondir l'utilisation optimale du daratumumab et déterminer s'il est préférable d'utiliser ce médicament en première intention ou de le garder pour les récurrences et les tumeurs réfractaires. • En ce qui concerne les patients ayant reçu les neuf cycles de daratumumab en association avec un schéma à base de bortézomib et suivant un traitement d'entretien par le daratumumab, le GCP cherche à savoir s'il est à propos d'ajouter un traitement à base de bortézomib après une récurrence en traitement. 	<p>Ordre et priorité des traitements</p> <ul style="list-style-type: none"> • On ignore l'ordre optimal des traitements du myélome multiple nouvellement diagnostiqué chez le patient non admissible à une greffe autologue de cellules souches; le Comité ne peut donc pas formuler de recommandation fondée sur des données probantes à ce sujet. Les provinces devront se pencher sur cette question au moment de la mise en œuvre de la recommandation de remboursement du daratumumab, et il serait très utile qu'elles collaborent à l'élaboration d'une approche pancanadienne uniforme. • Le Comité reconnaît qu'une faible proportion des patients choisirait le schéma Rd en première intention, et que chez ces patients et ceux venant de terminer un traitement de première intention sans daratumumab (p. ex. VMP, CyBorD), ce médicament devrait être gardé pour un traitement ultérieur. D'après les commentaires des cliniciens et du GOC, il est probable que le schéma D-VMP ou un autre schéma contenant du daratumumab soit la meilleure option en première intention pour la majorité des patients. • Pour ce qui est des patients ayant reçu les neuf cycles de daratumumab en association avec un schéma à base de bortézomib et suivant un traitement d'entretien par le daratumumab, le Comité et le GOE conviennent que la reprise de traitement par le daratumumab après une récurrence ne serait pas appropriée (il ne serait pas approprié d'administrer un schéma au daratumumab en deuxième intention ou ultérieurement à un patient ayant reçu du daratumumab en première intention). • En ce qui concerne l'ajout d'un schéma à base de bortézomib au daratumumab après une récurrence en traitement, le CEEP souligne que l'association D-VMP est indiquée en cas de myélome multiple nouvellement diagnostiqué chez le patient non admissible à une greffe autologue de cellules souches, mais non en contexte de récurrence.