

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

Recommandation finale au sujet du daratumumab (Darzalex) combiné avec le lénalidomide et la dexaméthasone dans le traitement du myélome multiple nouvellement diagnostiqué

<b>Médicament</b>	Daratumumab (Darzalex)
<b>Critère de remboursement demandé</b>	Combiné avec le lénalidomide et la dexaméthasone dans le traitement du myélome multiple nouvellement diagnostiqué chez le patient inadmissible à l'autogreffe de cellules souches.
<b>Demandeur</b>	Janssen
<b>Fabricant</b>	Janssen
<b>Date de l'avis de conformité</b>	Le 25 octobre 2019
<b>Date de présentation de la demande</b>	Le 17 juillet 2019
<b>Parution de la recommandation initiale</b>	Le 3 janvier 2020
<b>Parution de la recommandation finale</b>	Le 5 mars 2020

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

## Recommandation finale du CEEP

Le CEEP formule la présente recommandation finale après avoir réexaminé la recommandation initiale et pris en compte la rétroaction des parties prenantes. La recommandation finale remplace la recommandation initiale.

Coût du médicament	
<p><b>Coût approximatif du médicament par patient, par mois (28 jours) :</b></p>	<p><b>Posologie (cycle de 28 jours) :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Daratumumab :</li> <li>• 16 mg/kg quatre fois par cycle aux cycles 1 et 2.</li> <li>• 16 mg/kg deux fois par cycle aux cycles 3 à 6.</li> <li>• 16 mg/kg une fois par cycle ensuite jusqu'à l'arrêt du traitement.</li> <li>• Lénalidomide :</li> <li>• 25 mg une fois par jour pendant 21 jours chaque cycle jusqu'à la progression de la maladie</li> <li>• Dexaméthasone :</li> <li>• 40 mg quatre fois par cycle jusqu'à la progression de la maladie.</li> </ul> <p><b>Coûts unitaires :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Daratumumab :</li> <li>• 598,02 \$ le flacon de 100 mg.</li> <li>• 2 392,03 \$ le flacon de 400 mg.</li> <li>• Lénalidomide :</li> <li>• 424 \$ (8 904 \$ l'emballage de 21 capsules de 25 mg).</li> <li>• Dexaméthasone :</li> <li>• 0,3046 \$ (30,46 \$ l'emballage de 100 comprimés de 4 mg).</li> </ul> <p><b>Coût par cycle de 28 jours :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cycles 1 et 2 : 34 786,98 \$</li> <li>• Cycles 3 à 6 : 23 085 \$</li> <li>• Traitement d'entretien : 16 028,60 \$</li> </ul> <p><b>Coût quotidien :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cycles 1 et 2 : 1 242,39 \$</li> <li>• Cycles 3 à 6 : 824,46 \$</li> <li>• Traitement d'entretien : 572,45 \$</li> </ul>

<p><b>Recommandation du CEEP</b></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 daratumumab combiné avec le lénalidomide et la dexaméthasone (Darzalex-Revlimid-dexaméthasone [DRd]) dans le traitement du myélome multiple nouvellement diagnostiqué chez le patient inadmissible à l'autogreffe de cellules souches, si et seulement si les conditions ci-dessous sont respectées :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Améliorer le rapport cout/efficacité à un degré acceptable.</li> <li>• Voir à la faisabilité de l'adoption (impact budgétaire).</li> </ul> <p>Les patients admissibles sont ceux dont l'état fonctionnel est bon, et le traitement DRd se poursuit jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable ou la progression de la maladie. Le Comité recommande le remboursement du médicament, car il est convaincu que le traitement DRd procure un bénéfice clinique net dans cette indication, comparativement au lénalidomide associé à la dexaméthasone (Rd), d'après l'allongement de la survie sans progression (SSP) statistiquement significatif et d'importance clinique. De plus, le profil de toxicité du traitement DRd est gérable, et le traitement n'entraîne pas de détérioration de la qualité de vie en général. Le traitement DRd correspond à des valeurs et attentes des patients en ce qu'il maîtrise la maladie, représente une option de traitement supplémentaire, a des effets secondaires maîtrisables et n'entraîne pas de détérioration de la qualité de vie.</p> <p>Au prix indiqué, le traitement DRd ne peut être considéré comme étant rentable par rapport au traitement Rd. L'impact budgétaire du daratumumab selon l'analyse présentée par le promoteur est substantiellement sous-estimé, et l'impact réel sera vraisemblablement important en raison du cout élevé du traitement combiné DRd et du grand nombre de patients admissibles à ce traitement en première intention.</p> <p>La capacité des provinces et des territoires à mettre en œuvre le remboursement du traitement DRd est une question qui préoccupe le CEEP au vu du grand nombre possible de patients admissibles au traitement par le daratumumab et du calendrier d'administration qui nécessitera de fréquents rendez-vous en clinique. Ces facteurs font craindre au Comité que le remboursement de ce traitement se traduise par une forte augmentation de l'utilisation des ressources (p. ex., services infirmiers, pharmaceutiques et cliniques et temps au fauteuil en chimiothérapie).</p>
<p><b>Prochaines étapes possibles pour les parties prenantes</b></p>	<p><b>Entente sur le prix afin d'améliorer le rapport cout/efficacité et l'abordabilité du daratumumab</b></p> <p>Le CEEP ayant conclu au bénéfice clinique net du traitement DRd dans cette indication, comparativement au traitement Rd, il propose aux autorités sanitaires de négocier une entente de prix ou une structure de cout qui permettrait d'améliorer le rapport cout/efficacité et l'abordabilité du daratumumab comparativement aux autres options de traitement de première intention du myélome multiple.</p> <p><b>Facteurs influant sur l'impact budgétaire et la faisabilité de l'adoption</b></p> <p>Tenant compte 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 conclut qu'une réduction de prix s'impose pour que le daratumumab soit plus abordable.</p> <p><b>Ordre optimal des traitements lorsque la maladie progresse durant le traitement combiné DRd</b></p> <p>La séquence optimale des traitements du myélome multiple nouvellement diagnostiqué chez le patient qui n'est pas candidat à l'autogreffe de cellules souches est inconnue. En conséquence, le CEEP n'est pas en mesure de formuler une recommandation éclairée par des données probantes au sujet de l'ordre des traitements. Les provinces devront se pencher sur cette question au moment de la mise en œuvre de la recommandation de remboursement du traitement DRd, et il serait très utile qu'elles collaborent à l'élaboration d'une approche pancanadienne uniforme.</p>

**Besoin limité dans le temps chez les patients ayant récemment entamé un traitement par le lénalidomide et la dexaméthasone**

À la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement du traitement combiné DRd, les provinces et territoires pourraient envisager d'aborder la question du besoin limité dans le temps de l'ajout de daratumumab chez les patients qui ont récemment commencé le traitement combiné Rd. En ce qui concerne les patients ayant récemment terminé un traitement de première intention sans daratumumab (p. ex., bortézomib, melphalan et prednisone [VMP], CyBorD, lénalidomide et dexaméthasone [Rd]), le daratumumab serait réservé à un traitement ultérieur, plutôt que d'être ajouté après le protocole de chimiothérapie.

**Utilisation des ressources et faisabilité de l'adoption**

L'administration du daratumumab par la voie intraveineuse nécessite de nombreuses ressources du fait de sa durée, de sa fréquence et de son schéma posologique variable. Ainsi, 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 par jour), car la perfusion peut s'étirer sur de longues heures et des médicaments de soutien supplémentaires peuvent s'avérer nécessaires chez certains patients. Il est possible que la perfusion de daratumumab doive être échelonnée sur plusieurs jours, selon les besoins du patient et du centre de traitement (p. ex. réaction à une perfusion antérieure, stabilité du médicament).

**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 aux administrations publiques de se mettre en rapport avec la Société canadienne du sang avant la mise en place du traitement afin d'en relever les éventuels obstacles.

Veillez 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 :

<b>Le bénéfice clinique</b>	<b>Les valeurs et les attentes des patients</b>
<b>L'évaluation économique</b>	<b>La faisabilité de l'adoption</b>

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 traitements combinés suivants : bortézomib, melphalan et prednisone (VMP); cyclophosphamide, bortézomib et dexaméthasone (CyBorD); et lénalidomide et dexaméthasone (Rd). Le CEEP a récemment recommandé le remboursement conditionnel du daratumumab combiné avec le bortézomib, le melphalan et la prednisone (D-VMP) et du lénalidomide combiné avec le bortézomib et la dexaméthasone (VRd) chez une population semblable; cependant, ces deux traitements combinés ne sont pas financés en ce moment 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 comparatif randomisé (ECR) de phase III MAIA qui, en mode ouvert, examine l'effet et l'innocuité de l'ajout du daratumumab au lénalidomide et à la dexaméthasone (DRd) dans le traitement du myélome multiple nouvellement diagnostiqué (MMND) chez des patients inadmissibles à l'autogreffe de cellules souches (AGCS), comparativement à l'association de lénalidomide et de dexaméthasone (Rd). Le Comité souligne l'importance de prolonger la première progression, c'est-à-dire de repousser le moment du traitement de deuxième intention, et note l'allongement de la SSP statistiquement significatif et d'importance clinique démontré par l'essai clinique. La survie globale médiane n'est pas encore atteinte ni dans le groupe DRd ni dans le groupe Rd, et un suivi supplémentaire de la survie est en cours. La SSP est un résultat important dans des maladies chroniques comme le myélome, et on pouvait prévoir que la survie médiane globale ne serait pas atteinte dans ni l'un ni l'autre des groupes, car la collecte des données de survie se poursuit. En outre, il y a une amélioration d'indicateurs de résultat comme le taux de réponse et l'absence (négativité) de maladie résiduelle minimale (MRM).

Les événements indésirables de grade 3 ou 4 les plus fréquents dans l'essai clinique sont la neutropénie, l'anémie, la lymphopénie, la pneumonie et la leucopénie, et ce, dans les deux groupes. Les infections tous grades confondus, la fatigue et la diarrhée sont plus fréquentes chez les patients traités par DRd que chez les autres. Le nombre de patients cessant le traitement et le nombre de décès reliés au traitement sont similaires dans les deux groupes. Même si certains effets toxiques sont accrus avec le daratumumab, la toxicité est en général maîtrisable. Quant à la qualité de vie (QV), si l'on fait abstraction de l'amélioration observée en début de traitement à la sous-échelle de l'état de santé global et à l'échelle visuelle analogique EQ5D, il n'y a pas de différences notables entre les deux groupes à aucun autre moment d'évaluation, et on ne sait pas si la QV s'améliore avec le temps. Somme toute, le CEEP conclut au bénéfice clinique net du traitement combiné DRd sur la foi de l'allongement de la SSP statistiquement significatif et d'importance clinique, du profil de toxicité gérable et de l'absence de détérioration de la QV en général.

Le CEEP discute de la métaanalyse en réseau (MR) qui renseigne le modèle économique et qui comprend une comparaison avec le traitement combiné cyclophosphamide, bortézomib et dexaméthasone (CyBorD) et le traitement combiné bortézomib, melphalan et prednisone (VMP). L'équipe d'examen conclut que, dans cette MR, les traitements combinés contenant du daratumumab exercent en général un effet plus grand pour ce qui est de la survie globale (SG), de la SSP et du taux de réponse objective (TRO). 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 sa conclusion voulant que les résultats doivent être interprétés avec prudence.

Les cliniciens inscrits manifestent une préférence pour DRd parce que ce schéma thérapeutique vient combler le besoin d'options plus efficaces au profil de toxicité favorable dans le traitement de première intention. Ils préconisent son utilisation d'emblée plutôt que dans le traitement d'intention ultérieure, afin d'optimiser le taux de réponse et la SSP chez des patients qui ne sont pas admissibles à la greffe. Certains estiment que le critère d'inclusion de l'essai ayant trait à la clairance de la créatinine (supérieure à 30 ml/min) est trop restrictif. Cependant, le CEEP convient, à l'instar du groupe d'orientation clinique (GOC), qu'un schéma renfermant du bortézomib comme VMP serait plus indiqué chez les patients en insuffisance rénale. S'il y avait une contre-indication à l'inhibiteur du protéasome chez le patient en insuffisance rénale dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/ml, il serait possible d'opter pour le lénalidomide à une dose réduite. Dans bien des cas, la réduction de la clairance à la créatinine est attribuable au myélome, et cette clairance peut s'améliorer avec le traitement. Le Comité partage l'avis du GOC et des cliniciens inscrits selon lequel la perfusion rapide de daratumumab est une option chez les patients qui ont bien toléré la première perfusion. De même, il partage leur opinion voulant que rien de probant ne permette d'éclairer la question de la reprise du daratumumab chez

le patient qui a manifesté la réponse maximale et qui poursuit le traitement par Rd. Par ailleurs, les cliniciens inscrits ne s'entendent pas au sujet de l'ajout du cyclophosphamide au traitement DRd s'il y a progression biochimique de la maladie. Le Comité estime que cette décision relève du médecin traitement, mais qu'il y aurait de meilleures options de traitement de deuxième intention lorsque la maladie progresse.

D'après les commentaires du groupe de défense des intérêts des patients, les aspects importants pour les patients sont la rémission, l'amélioration de la QV, la maîtrise de la maladie, l'allongement de l'espérance de vie, moins d'effets secondaires que les autres traitements et la possibilité de mener une vie normale. Pour un petit nombre de patients, environ la moitié de ceux qui ont été traités par DRd, les attentes de l'amélioration de la QV, de la maîtrise de la maladie, de la rémission et de l'espérance de vie prolongée sont comblées. De plus, les patients traités par DRd mentionnent que les effets secondaires courants du traitement sont tolérables en général. Par ailleurs, des aidants répondants soulignent le temps considérable qu'il faut consacrer au traitement par DRd. Au vu des données probantes cliniques susmentionnées et des commentaires des patients, le CEEP convient que le traitement combiné DRd correspond à des valeurs et à des attentes des patients, notamment la maîtrise de la maladie, le fait de représenter une option de traitement additionnelle, un profil d'effets secondaires maîtrisable et l'absence de détérioration de la QV.

Le Comité se penche sur le rapport cout/efficacité de DRd comparativement à Rd, à CyBorD et à VMP et examine les hypothèses du modèle économique soumis, notamment celles sur la durée de l'effet du traitement, sur l'extrapolation de la SG et de la SSP, sur la période de traitement et sur l'estimation de la mortalité. Pour pallier des limites du modèle, le groupe d'orientation économique (GOE), de concert avec le GOC, a modifié les hypothèses comme suit : hausse du risque de mortalité estimé par Statistique Canada pour refléter avec plus de justesse la mortalité d'origine non cancéreuse dans la population atteinte d'un MMND, choix de la courbe d'ajustement optimal pour estimer la SG avec DRd, choix d'une autre courbe paramétrée pour la SSP avec DRd et choix d'une autre méthode d'extrapolation paramétrique de la période de traitement pour tenir compte des intervalles estimés entre l'arrêt du traitement et la progression de la maladie. Le Comité partage l'avis du GOE voulant que, dans le modèle économique soumis, les estimations de la SG dans le groupe du DRd ne soient probablement pas plausibles, car elles sont fondées sur un bénéfice de grande ampleur survenant après la progression de la maladie. De plus, le modèle économique soumis ne tient pas compte du bénéfice de SG attribuable aux traitements de deuxième intention. Enfin, l'estimation de la survie à long terme fondée sur l'extrapolation des données à court terme de l'essai MAIA est empreinte d'incertitude.

Au réexamen de la recommandation initiale, le CEEP aborde la rétroaction du promoteur, lequel affirme ne pas pouvoir reproduire les résultats de l'estimation dans le meilleur des cas présentés dans le rapport d'orientation économique. Dans ce rapport, le choix de la courbe paramétrée dans l'estimation du meilleur des cas par le GOE est qualifié d'incorrect. La correction effectuée dans le choix de la courbe paramétrée de l'extrapolation de la période de traitement ne change en rien l'estimation du GOE dans le meilleur des cas. Donc, le Comité maintient que le traitement combiné DRd n'est toujours pas rentable au prix indiqué.

Ensuite, le CEEP examine le rapport cout/efficacité de DRd par comparaison avec CyBorD et VMP. Comme il n'y a pas de comparaison directe entre DRd et CyBorD ou VMP, les données sur l'efficacité comparative de DRd et de VMP proviennent de la MR du promoteur. Le modèle économique présume que l'efficacité de CyBorD est la même que celle de VMP d'après l'opinion d'experts. À l'instar du GOE, le Comité juge que l'efficacité de DRd par rapport à celle de CyBorD et de VMP demeure incertaine.

De plus, le CEEP discute des analyses de réduction de prix effectuées par le GOE pour évaluer l'incidence d'une baisse du prix du daratumumab sur le rapport cout/utilité différentiel (RCUD). Il ressort de ces analyses qu'un rapport cout/efficacité différentiel (RCED) d'environ 100 000 \$ l'AVAQ n'est pas possible même si le prix diminue de 95 %. Cela tient fort probablement au prix élevé du daratumumab ainsi qu'à l'utilisation de ce médicament dans des traitements subséquents dans les groupes comparateurs. Les bornes inférieure et supérieure de l'estimation du GOE dans le meilleur des cas sont environ trois fois plus élevées que le RCED présenté par le promoteur. Le Comité conclut que, au prix indiqué, le traitement DRd ne peut être considéré comme rentable comparativement à VMP, CyBorD ou Rd. Comme il a conclu au bénéfice clinique net du traitement DRd dans cette indication, comparativement au traitement Rd, il propose aux autorités sanitaires de négocier une entente de prix ou une structure de cout qui permettrait d'améliorer le rapport cout/efficacité et l'abordabilité du daratumumab comparativement aux autres options de traitement du myélome multiple.

Au réexamen de la recommandation initiale, le CEEP aborde la question soulevée par le promoteur dans sa rétroaction, à savoir qu'il y aurait lieu d'inclure tous les médicaments du régime thérapeutique DRd dans l'analyse de réduction de prix. Selon le promoteur, les principaux inducteurs de cout dans ce régime sont le daratumumab et le lénalidomide, et au cours de la période de traitement médiane extrapolée dans la réanalyse, le cout du lénalidomide dépasse celui du daratumumab. Le Comité et le GOE s'entendent pour dire que dans le scénario de réduction de prix, le cout d'acquisition du daratumumab est réduit, alors que celui des autres médicaments du traitement combiné DRd et que le cout d'administration des médicaments demeurent constants, ce qui est conforme à l'évaluation de la demande de remboursement présentée par le promoteur pour le médicament à l'étude. Le CEEP ajoute que l'effet limité de la réduction du prix du daratumumab sur son RCED tient au fait que le médicament peut être offert en

deuxième intention avec ou après Rd, VMP ou CyBorD. Il est vrai qu'une baisse du prix du daratumumab réduit le coût du traitement de première intention par DRd, mais cela réduit également le coût des traitements ultérieurs employant le daratumumab avec Rd, VMP et CyBorD. Dans le modèle pharmacoeconomique, le daratumumab n'est pas offert dans le traitement de deuxième intention chez les patients traités par DRd.

Le CEEP examine la faisabilité de la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement du traitement combiné DRd. La majorité des patients recevraient ce traitement en première intention et seule une minorité aurait un traitement de première intention sans daratumumab, de sorte que la part de marché réelle sera sans doute plus grande que celle proposée par le promoteur. Il est difficile de dire si l'analyse d'impact budgétaire soumise tient compte du mouvement de la part de marché du daratumumab en deuxième intention au daratumumab en première intention et, le cas échéant, à quel moment elle prévoit ce mouvement. Or, le Comité estime que ce passage au daratumumab en première intention aura un impact important sur le budget du traitement du MMND parce qu'il est prévu que le traitement sera plus long. Donc, il conclut que l'impact budgétaire soumis de DRd est substantiellement sous-estimé, que l'impact réel sera probablement de taille en raison du coût élevé de DRd et de la nombreuse population prévalente admissible à ce traitement en première intention. Il s'ensuit qu'une réduction du prix du daratumumab sera nécessaire pour améliorer l'abordabilité du traitement. Pour ce qui est de l'admissibilité selon l'état fonctionnel, même si l'essai MAIA n'inclut que des patients à l'indice fonctionnel ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group Performance) allant de 0 à 2, la décision de restreindre le traitement selon l'état fonctionnel devrait relever de l'oncologue traitant. En ce qui a trait au gaspillage, cela pourrait être une préoccupation dans les petits établissements; d'ailleurs l'analyse de scénario du GOE tient compte du gaspillage. Le Comité discute également de la demande de précision sur la population de patients admissibles du Groupe consultatif provincial (GCP), en particulier le besoin en daratumumab limité dans le temps chez les patients traités par Rd, CyBorD ou VMP. Il se penche aussi sur d'autres aspects pour lesquels le GCP souhaiterait obtenir des éclaircissements, à savoir des facteurs de mise en œuvre, dont l'adoption d'une perfusion de 90 minutes pour réduire le temps au fauteuil, les coûts supplémentaires relatifs au gaspillage de médicament, l'ordre et la priorité des traitements, notamment l'option la plus judicieuse en première intention et en deuxième intention. Les questions du GCP et les réponses du CEEP figurent à l'annexe 1.

## LES PREUVES EN BREF

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

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

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

- un groupe de cliniciens, le comité consultatif sur les anticancéreux en hématologie d'Action Cancer Ontario;
- le GCP;
- le promoteur, Janssen.

Dans sa recommandation initiale, le CEEP préconise le remboursement du daratumumab combiné avec Rd dans le traitement du MMND chez le patient inadmissible à l'autogreffe de cellules souches.

D'après la rétroaction au sujet de cette recommandation, le GCP et le groupe de cliniciens inscrits y sont favorables sans réserve, tandis que le promoteur y est partiellement favorable.

## Bénéfice clinique global

### Portée de la revue systématique du PPEA

Le but de la revue systématique consiste à évaluer l'innocuité et l'efficacité de DRd par comparaison avec des options de traitement pertinentes (Rd, CyBorD et VMP) dans le traitement du MMND chez le patient inadmissible à l'autogreffe de cellules souches (AGCS).

## Étude retenue : MAIA — essai randomisé comparant DRd à Rd

La revue systématique porte sur un essai comparatif randomisé (ECR) de phase III en mode ouvert, l'étude MAIA, qui évalue l'efficacité et l'innocuité du daratumumab combiné avec le lénalidomide et la dexaméthasone dans le traitement du MMND chez des patients inadmissibles à l'AGCS.

La revue systématique du PPEA offre également de l'information contextuelle sur une évaluation critique de la MR du promoteur comparant des régimes thérapeutiques contenant du daratumumab à d'autres options pharmacologiques dans le traitement du MMND chez des patients non admissibles à l'AGCS. Elle renferme en outre une évaluation critique de l'analyse de sensibilité de la MR soumise par le promoteur où s'ajoute le traitement combiné bortézomib-lénalidomide-dexaméthasone (VRd). Les résultats de cette MR viennent étayer l'évaluation économique du promoteur pour ce qui est de la comparaison avec CyBorD et VMP.

### Population étudiée : patients inadmissibles à la greffe, âge médian de 73 ans

Les principaux critères d'admissibilité à l'étude sont un MMND, l'inadmissibilité à la chimiothérapie haute dose avec greffe de cellules souches en raison de l'âge ( $\geq 65$  ans) ou d'affections comorbides susceptibles de favoriser l'apparition d'effets secondaires inacceptables. Plus précisément, le diagnostic de myélome multiple devait être conforme aux critères CRAB (élévation de la calcémie, insuffisance rénale, anémie et anomalies osseuses), il devait y avoir un minimum de 10 % de plasmocytes dans la moelle osseuse ou un plasmocytome avéré à la biopsie et une maladie sécrétoire mesurable. La sélection des patients a été limitée à ceux qui n'ont pas reçu de traitement anticancéreux du myélome multiple et qui ne sont pas des candidats au traitement à haute dose jumelé à l'AGCS. Par précaution, les patients au mauvais indice fonctionnel ECOG (3 ou plus) et dont la clairance à la créatinine est inférieure à 30 ml/min ont été exclus, car le risque de toxicité est en général plus grand dans cette population. La majorité des patients est âgée de 75 ans ou plus (43,5 % dans le groupe DRd et 43,6 % dans le groupe Rd) et a un indice ECOG de 0 ou 1. Au début de l'étude, 17,1 % des patients du groupe DRd et 16,0 % des patients du groupe Rd ont un indice ECOG de 2 ou plus. Enfin, l'essai a exclu les patients atteints de gammopathie monoclonale d'importance indéterminée, d'un myélome multiple latent (indolent), d'amylose primitive, de leucémie à plasmocytes ou d'un myélome ostéocondensant (syndrome POEMS).

### Principaux résultats quant à l'efficacité : allongement de la SSP statistiquement significatif et d'importance clinique, données de SG incomplètes

Les principaux critères d'évaluation de l'efficacité sur lesquels se penche le CEEP sont la SSP et la SG. Dans l'essai, le principal critère d'évaluation est rempli (borne de supériorité préétablie franchie), et le traitement combiné DRd amène un allongement de la SSP statistiquement significatif (selon l'évaluation de l'investigateur) comparativement au traitement Rd, illustré par un rapport des risques instantanés (RRI) de 0,56 (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,43 à 0,73;  $P < 0,001$ ). À l'analyse principale prévue des données collectées jusqu'au 24 septembre 2018, après un suivi médian de 28,0 mois (étendue de 0 à 41,4), la progression de la maladie ou le décès s'est produit chez 26,4 % des patients du groupe DRd (97/368) et 38,8 % des patients du groupe Rd (143/369). L'estimation Kaplan-Meier du pourcentage de patients en vie sans progression de la maladie au terme de 30 mois est de 70,6 % (IC à 95 % de 65,0 à 75,4) dans le groupe DRd et de 55,6 % (IC à 95 % de 49,5 à 61,3) dans le groupe Rd. La SSP médiane est encore indéterminée dans le groupe DRd et de 31,9 mois (IC à 95 % de 28,9 à indéterminé) dans le groupe Rd. À la dernière date limite de collecte des données, la SG est toujours indéterminée : 138 patients sont décédés, dont 62 (16,8 %) dans le groupe DRd et 76 (20,6 %) dans le groupe Rd, ce qui concorde avec ce à quoi on s'attend en cas de myélome multiple nouvellement diagnostiqué. La SG médiane est indéterminée dans les deux groupes et le suivi de la survie à long terme se poursuit. Le RRI est de 0,78 (IC à 95 % de 0,56 à 1,10).

Pour ce qui est des critères d'évaluation secondaires que sont la réponse complète et l'absence de MRM, le pourcentage de patients manifestant une réponse complète (RC) ou mieux dans la population vue sous l'angle de l'intention de traiter est significativement plus grand dans le groupe DRd (47,6 %) que dans le groupe Rd (24,9 %) comme l'est le pourcentage de réponses partielles très bonnes ou mieux (79,3 % contre 53,1 %) ( $P < 0,001$  dans les deux comparaisons). Dans l'ensemble, 92,9 % des patients du groupe DRd et 81,3 % des patients du groupe Rd manifestent une réponse objective. La réponse persiste pendant 30 mois chez 80,3 % (IC à 95 % de 75,1 à 84,5) des patients du groupe DRd et 65,7 % (IC à 95 % de 58,6 à 71,8) des patients du groupe Rd qui ont manifesté une réponse (partielle ou mieux). Le délai médian de première réponse est de 1,05 mois dans les deux groupes et le délai médian de RC ou mieux est de 10,4 mois dans le groupe DRd et de 11,2 mois dans le groupe Rd. Le taux de réponse est plus grand dans le groupe DRd que dans le groupe Rd.

Si l'on considère la population sous l'angle de l'intention de traiter, le taux d'absence de MRM est plus grand dans le groupe DRd que dans le groupe Rd. Le taux de négativité, au seuil d'une cellule tumorale par  $10^5$  globules blancs, dans le groupe DRd (24,2 %) est plus du triple de celui dans le groupe Rd (7,3 %). Le Comité prend acte du taux de négativité plus grand dans le groupe DRd que dans le groupe Rd.



### Résultats rapportés par les patients : pas de détérioration de la QV

Les données sur la QV rapportées par les patients à l'aide des questionnaires QLQ-C30 de l'EORTC et EQ-5D-5L indiquent une amélioration de la qualité de vie liée à la santé (QVLS) dans les deux groupes, et un haut taux de réponse. Un bénéfice d'importance clinique sur le plan de l'état de santé général est observé dans la période allant du cycle 9 au cycle 12. Après quoi, aucune donnée sur la QV n'est disponible. Le questionnaire QLQ-C30 de l'EORTC illustre que l'état de santé général s'améliore dans les deux groupes de traitement à tous les moments d'évaluation, l'amélioration du début de l'étude au cycle 3 étant significativement plus grande dans le groupe DRd que dans le groupe Rd (variation moyenne par les moindres carrés [MC] dans cette période : 4,5 [IC à 95 % de 2,4 à 6,6] dans le groupe DRd et 1,5 [IC à 95 % de -0,7 à 3,7] dans le groupe Rd; différence entre les groupes sur le plan de cette variation moyenne : 3,0 [IC à 95 % de 0,1 à 5,9];  $P = 0,0454$ ). On observe dans le groupe DRd un bénéfice d'importance clinique sur le plan de l'état de santé général du cycle 9 jusqu'au cycle 12. La variation moyenne du score de l'état de santé général depuis le début de l'étude ne franchit jamais le seuil de la différence minimale importante dans le groupe Rd. En ce qui a trait au EQ-5D-5L, le score à l'échelle visuelle analogique (ÉVA) s'améliore du début de l'étude au cycle 12 dans les deux groupes de traitement, l'amélioration au cycle 12 étant statistiquement plus grande dans le groupe DRd que dans le groupe Rd (variation moyenne MC dans cette période : 10,1 [IC à 95 % de 8,1 à 12,1] dans le groupe DRd et 4,9 [IC à 95 % de 2,8 à 7,0] dans le groupe Rd; différence entre les deux groupes quant à cette variation moyenne MC : 5,2 [IC à 95 % de 2,4 à 8,0];  $P = 0,0002$ ). Dans le groupe DRd, le score ÉVA s'améliore de façon importante sur le plan clinique du cycle 3 jusqu'au cycle 12; dans le groupe Rd, le score franchit le seuil de la différence minimale importante au cycle 9, mais l'amélioration ne se maintient pas jusqu'au cycle 12. Le délai moyen de détérioration du score ÉVA est de 10 mois plus long dans le groupe DRd (32,2 mois) que dans le groupe Rd (22,1 mois), mais cette différence n'est pas statistiquement significative et la limite supérieure n'est pas évaluable à l'échéance clinique.

### Limites : essai ouvert, données de SG incomplètes, pas de données issues de comparaisons directes avec des comparateurs pertinents

L'équipe d'examen estime que l'essai MAIA est rigoureux en général. Le CEEP mentionne que l'essai est ouvert et qu'au moment de l'analyse des données, les données de SG sont incomplètes (survie globale médiane encore indéterminée dans les deux groupes), de sorte que le bénéfice à long terme réel de DRd par rapport à Rd est inconnu. Le suivi de la survie à long terme dans l'essai MAIA se poursuit.

Le GOC et le GCP ont relevé un certain nombre de comparateurs pertinents, dont D-VMP et VRd. Au cours de la revue systématique, aucun essai comparatif direct évaluant DRd par rapport à ces comparateurs n'a été repéré. La comparaison avec D-VMP provient de la MR soumise par le promoteur, mais celle-ci ne comprend pas de comparaison avec VRd. L'équipe d'examen a donc demandé au promoteur de fournir une comparaison de traitements indirecte mise à jour opposant DRd à ces comparateurs pertinents. Comme réponse, le promoteur a transmis une analyse de sensibilité portant sur VRd dans le cadre de la MR soumise. Après avoir examiné cette analyse de sensibilité, le Comité se range à l'avis de l'équipe d'examen qui dans son évaluation détermine qu'il y a violation de l'hypothèse de la similitude et que l'interprétation des résultats de la comparaison est limitée. Le CEEP convient que le choix d'un traitement renfermant du daratumumab dépendra vraisemblablement du cheminement clinique et des caractéristiques du patient.

### Innocuité : infection et pneumonie plus fréquentes dans le groupe DRd, mais profil de toxicité maîtrisable dans l'ensemble

L'analyse de l'innocuité porte sur 364 patients du groupe DRd et 365 patients du groupe Rd, qui ont tous reçu au moins une dose du traitement assigné. À une durée de traitement médiane de 25,3 mois dans le groupe DRd et de 21,3 mois dans le groupe Rd, l'incidence de la neutropénie et de la pneumonie, tous grades confondus et de grade 3 ou 4, est plus élevée chez les patients traités par DRd que chez les autres. Les événements indésirables de grade 3 ou 4 les plus fréquents sont la neutropénie (50,0 % dans le groupe DRd et 35,3 % dans le groupe Rd), l'anémie (11,8 % et 19,7 %), la lymphopénie (15,1 % et 10,7 %), la pneumonie (13,7 % et 7,9 %) et la leucopénie (11,0 % et 4,9 %). L'incidence des infections tous grades confondus est de 86,3 % dans le groupe DRd et de 73,4 % dans le groupe Rd; l'incidence des infections de grade 3 ou 4 est de 32,1 % dans le groupe DRd et de 23,3 % dans le groupe Rd. L'incidence des événements indésirables graves apparus au traitement est comparable dans les deux groupes.

Des 364 patients ayant reçu le daratumumab, 40,9 % ont manifesté une réaction à la perfusion. La plupart des réactions surviennent à la première perfusion (chez 98,0 % des patients qui en ont manifesté) et un seul patient (atteint d'hypertension de grade 4) a cessé le traitement par le daratumumab sur ce motif.

## Besoin et fardeau de la maladie : besoin de nouveaux traitements qui améliorent la SG

Les options dans le traitement de première intention sont la combinaison de bortézomib, de melphalan et de prednisone (VMP), la combinaison de cyclophosphamide, de bortézomib et de dexaméthasone (CyBorD) et la combinaison de lénalidomide et de dexaméthasone (Rd). Le CEEP a récemment recommandé le remboursement conditionnel du daratumumab combiné avec le bortézomib, le melphalan et la prednisone (D-VMP) et du lénalidomide combiné avec le bortézomib et la dexaméthasone (VRd) chez une population semblable; cependant, aucun de ces deux traitements combinés n'est financé actuellement dans les provinces et les territoires. Le Comité est conscient qu'il faut de nouveaux traitements qui améliorent la survie globale chez ces patients.

## Commentaires de cliniciens inscrits : préférence pour un régime contenant du daratumumab dans le traitement de première intention

Les cliniciens soulignent que le traitement DRd est meilleur que les traitements offerts actuellement sur les plans de la tolérabilité, de l'innocuité et de l'efficacité. Dans l'ensemble, ils sont satisfaits des résultats de l'essai de phase III MAIA randomisé, ouvert et comparatif avec traitement de référence. Plus particulièrement, de la supériorité du traitement combiné sur le plan de la SSP et de sa faible toxicité. En outre, ils constatent que le traitement DRd est cessé moins souvent pour cause de toxicité que d'autres traitements comme la combinaison de lénalidomide, bortézomib et dexaméthasone (VRd). À leur avis, le daratumumab serait utilisé en première intention pour obtenir le plus grand bénéfice possible dès le premier traitement et la reprise du daratumumab dans un traitement ultérieur n'est pas recommandée (opinion partagée par le GOC).

## Valeurs et attentes des patients

### Valeurs des patients atteints de myélome multiple : les symptômes importants à maîtriser sont dans l'ordre les infections, les problèmes rénaux, la mobilité, la douleur, la fatigue, la neuropathie et l'essoufflement

Pour les patients atteints d'un myélome multiple, les symptômes importants à maîtriser sont les infections, puis les problèmes rénaux, la mobilité, la douleur, la fatigue, la neuropathie (douleur, engourdissement, fourmillement, enflure, faiblesse musculaire) et l'essoufflement. Selon six répondants, les effets secondaires courants du daratumumab et de Rd sont en général tolérables. Du nombre des effets secondaires associés aux traitements offerts actuellement, la douleur est celui le plus souvent (24 %) cité comme étant « le plus important à éviter » et l'essoufflement le plus souvent (21 %) cité comme étant « le moins important à éviter ».

### Valeurs des patients au sujet du traitement : rémission, amélioration de la qualité de vie, maîtrise de la maladie, prolongation de l'espérance de vie, moins d'effets secondaires que d'autres options, possibilité de mener une vie normale

Les patients espèrent une rémission, l'amélioration de leur qualité de vie, la maîtrise de la maladie, la prolongation de leur espérance de vie, moins d'effets secondaires que les autres traitements et la possibilité de mener une vie normale. Ils s'attendent du daratumumab qu'il maîtrise les symptômes comme les infections, les problèmes rénaux, les problèmes de mobilité, la douleur, la fatigue, la neuropathie et l'essoufflement. En outre, ils souhaitent que le traitement leur permette d'accomplir leurs activités quotidiennes, comme travailler, se déplacer, effectuer des tâches ménagères et s'acquitter de leurs obligations familiales.

Les principales répercussions de la maladie et des traitements actuels pour les aidants ont trait à la capacité de se déplacer et d'accomplir les activités courantes. Les aidants mentionnent le temps considérable qu'il faut consacrer au traitement et le fait qu'ils accompagnent souvent le malade à ses séances de traitement.

## ÉVALUATION ÉCONOMIQUE

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

Le promoteur a soumis une analyse cout/efficacité et une analyse cout/utilité du daratumumab combiné avec le lénalidomide et la dexaméthasone dans le traitement du MMND chez les patients inadmissibles à l'AGCS. Dans le modèle économique, les comparateurs sont le lénalidomide combiné avec la dexaméthasone (Rd), le cyclophosphamide combiné avec le bortézomib et la dexaméthasone (CyBorD) et le bortézomib combiné avec le melphalan et la prednisone (VMP).

### Fondement du modèle économique : modèle à survie partitionnée

L'analyse économique fait appel à un modèle à survie partitionnée pour estimer les résultats cliniques et les coûts. Le modèle répartit une cohorte de patients dans trois états de santé : avant la progression de la maladie, après la progression et le décès. Au début de la modélisation, toute la cohorte est dans l'état avant la progression. Au fil du temps, les patients de la cohorte passent à l'état de la progression de la maladie ou décèdent. Les distributions paramétriques individuelles sont ajustées en fonction des données de l'essai MAIA pour estimer la SG, la SSP et la période de traitement à long terme dans les groupes DRd et Rd. Les courbes sont choisies d'après le critère d'information d'Akaike, le critère d'information bayésien, l'adéquation individuelle et les lignes

directrices cliniques. Dans la comparaison avec VMP, les estimations de la SG et de la SSP sont générées en utilisant les rapports des risques instantanés relatifs au groupe Rd provenant de la MR soumise par le promoteur. Le modèle présume que CyBorD a la même efficacité que VMP.

## Couts liés au médicament : cout élevé du daratumumab

### Schéma DRd :

Le daratumumab coute 598,02 \$ le flacon de 100 mg et 2 392,03 \$ le flacon de 400 mg.

Le lénalidomide coute 424 \$ l'unité (8 904 \$ l'emballage de 21 unités de 25 mg).

La dexaméthasone coute 0,3046 \$ l'unité (30,46 \$ l'emballage de 100 unités de 4 mg).

### Cout par cycle (28 jours) :

Aux cycles 1 et 2, le cout total du cycle est de 34 786,98 \$.

Aux cycles 3 à 6, le cout total du cycle est de 23 085 \$.

Par la suite, dans le traitement d'entretien, le cout du cycle est de 16 028,60 \$.

### Schéma Rd :

- Lénalidomide :  
424 \$ l'unité (8 904 \$ l'emballage de 21 unités de 25 mg)
- Dexaméthasone :  
0,3046 \$ l'unité (30,46 \$ l'emballage de 100 unités de 4 mg)
- *Cout par cycle (28 jours) :*  
Tous les cycles, cout total de 8 914,97 \$

### Schéma VMP :

- Bortézomib :  
1 402,42 \$ le flacon de 3,5 mg
- Melphalan :  
1,7614 \$ l'unité (88,07 \$ l'emballage de 50 unités de 2 mg)
- Prednisone :  
0,1735 \$ l'unité (17,35 \$ l'emballage de 100 unités de 50 mg)  
0,0220 \$ l'unité (2,20 \$ l'emballage de 100 unités de 5 mg)

### Cout par cycle (42 jours) :

- Cycle 1 : 7 266,04 \$
- Cycles 2 à 9 : 3 386,33 \$

### Cout par cycle de 28 jours :

- Au cycle 1 : 4 844,027 \$
- Aux cycles 2 à 9 : 2 257,55 \$

### Schéma CyBorD :

- Bortézomib :  
1 402,42 \$ le flacon de 3,5 mg
- Dexaméthasone :  
0,3046 \$ l'unité (30,46 \$ l'emballage de 100 unités de 4 mg)
- Cyclophosphamide :  
0,4740 \$ l'unité (47,40 \$ l'emballage de 100 unités de 50 mg)

### Cout par cycle (28 jours) :

- Aux cycles 1 à 9 : 3 908,94 \$

### Estimation de l'effet clinique : données sur l'efficacité provenant de l'essai clinique MAIA et de la MR du promoteur

L'essai MAIA est la source d'information étayant les paramètres relatifs à l'efficacité des traitements DRd et Rd. L'information sur l'efficacité relative de VMP provient de la MR du promoteur. On présume que l'efficacité de CyBorD est la même que celle de VMP. Les valeurs d'utilité sont tirées de l'essai clinique MAIA. La fréquence des événements indésirables et les ressources utilisées sont déterminées d'après l'essai MAIA, d'autres essais cliniques et l'opinion de cliniciens.

### Estimation du rapport cout/efficacité : pas rentable comparativement à l'association de lénalidomide et de dexaméthasone, à l'association de bortézomib, de melphalan et de prednisone ou à l'association de cyclophosphamide, de bortézomib et de dexaméthasone

Le CEEP se penche sur les éléments d'incertitude du modèle et sur la réanalyse du GOE; celui-ci, après 2 500 itérations, en arrive à l'estimation probabiliste allant de 267 388 \$ à 799 051 \$ l'AVAQ comme RCED de DRd comparativement à CyBorD et à l'estimation dans le meilleur des cas de 498 339 \$ l'AVAQ, alors que l'estimation dans le meilleur des cas du promoteur est de 220 588 \$ l'AVAQ. Pour pallier certaines limites, le GOE a apporté des modifications au modèle : hausse du risque de mortalité dans la population générale établi par Statistique Canada pour représenter plus fidèlement la mortalité d'origine non cancéreuse dans la population atteinte d'un MMND, choix de la courbe d'ajustement optimal pour l'estimation de la SG attribuable à DRd, car cela diminue le bénéfice de survie après la progression de la maladie dans le groupe DRd, choix d'une autre courbe paramétrée pour la SSP attribuable à DRd, ce qui réduit la partie du bénéfice d'efficacité de DRd survenant après la progression de la maladie et choix d'une autre méthode d'extrapolation paramétrique de la période de traitement, fondée sur la loi de Weibull, pour tenir compte des intervalles estimés entre l'arrêt du traitement et la progression de la maladie. Le GOE a effectué des analyses de réduction de prix pour évaluer l'incidence d'une baisse du prix du daratumumab sur le rapport cout/utilité différentiel (RCUD). Il ressort de ces analyses qu'un rapport cout/efficacité différentiel (RCED) d'environ 100 000 \$ l'AVAQ n'est pas possible même si le prix diminue de 95 %.

## FAISABILITÉ DE L'ADOPTION

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

Les facteurs qui ont la plus grande incidence dans l'analyse d'impact budgétaire sont la taille de la population, le cout du gaspillage, le cout du traitement subséquent et la part de marché. L'une des principales limites de cette analyse tient à la part de marché de Rd et de VMP prévue dans le scénario de remboursement. Le GOE a étudié l'effet de ce paramètre en le modifiant et il conclut à la surestimation de 6 % de l'impact budgétaire net. La majorité des patients recevraient le schéma DRd en traitement de première intention et seule une minorité aurait un traitement de première intention sans daratumumab, de sorte que l'impact budgétaire soumis de DRd est substantiellement sous-estimé, que l'impact réel sera probablement beaucoup plus important en raison du cout élevé de DRd et de la nombreuse population prévalente admissible à ce traitement en première intention. Au vu du cout élevé du daratumumab, du grand nombre de patients admissibles au traitement, de la durée de traitement indéterminée, mais potentiellement longue, et du vaste impact d'un schéma posologique complexe, le CEEP conclut qu'une réduction substantielle du prix du daratumumab est nécessaire pour améliorer l'abordabilité du traitement.

La séquence optimale des traitements du MMND chez le patient qui n'est pas candidat à l'AGCS est inconnue. En conséquence, le CEEP n'est pas en mesure de formuler une recommandation éclairée par des données probantes au sujet de l'ordre des traitements. Les provinces devront se pencher sur cette question au moment de la mise en œuvre de la recommandation de remboursement du traitement DRd, et il serait très utile qu'elles collaborent à l'élaboration d'une approche pancanadienne uniforme.

À la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement du traitement combiné DRd, les provinces et territoires pourraient envisager d'aborder la question du besoin limité dans le temps de l'ajout de daratumumab chez les patients qui ont récemment commencé le traitement combiné Rd. En ce qui concerne les patients ayant récemment terminé un traitement de première intention sans daratumumab (p. ex., Rd, VMP, CyBorD), le daratumumab serait réservé à un traitement ultérieur, plutôt que d'être ajouté après le protocole de chimiothérapie.

La posologie recommandée du daratumumab dans le traitement du MMND n'est pas la même que celle du traitement combiné D-VMP, traitement de première intention évalué récemment par le PPEA. La posologie de DRd pour les cas de myélome multiple nouvellement diagnostiqués est la même que dans les cas de myélome multiple récidivant ou réfractaire. Cela pourrait occasionner des erreurs de dose. Les établissements ont leurs propres règles et directives pour réduire au minimum ces erreurs; il serait judicieux que les instances sanitaires collaborent à l'élaboration d'une approche pancanadienne uniforme à cet égard.

L'administration du daratumumab par la voie intraveineuse nécessite de nombreuses ressources du fait de sa durée, de sa fréquence et du schéma posologique variable. 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 par jour), car la perfusion peut s'étirer sur de longues heures et des médicaments de soutien supplémentaires peuvent s'avérer nécessaires chez certains patients. Il est possible que la perfusion de daratumumab doive être échelonnée 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 important. Sans compter les ressources supplémentaires substantielles de pharmacie et de soins infirmiers nécessaires à la préparation et à l'administration du daratumumab. Par conséquent, les administrations publiques devront tenir compte de l'incidence notable sur les infrastructures, les ressources, le personnel infirmier et les services de pharmacie lorsqu'ils se pencheront sur la faisabilité de l'adoption. Toutefois, le raccourcissement de la perfusion et l'optimisation de la prise en charge des réactions à la perfusion favoriseront la diminution de l'utilisation des ressources dans l'administration du médicament.

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 aux administrations publiques de se mettre en rapport avec la Société canadienne du sang avant la mise en place du traitement afin d'en 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 <sup>re</sup> Maureen Trudeau, oncologue (présidente)	D <sup>re</sup> Leela John, pharmacienne
D <sup>re</sup> Catherine Moltzan, oncologue (vice-présidente)	D <sup>r</sup> Anil Abraham Joy, oncologue
Daryl Bell, patient substitut	D <sup>re</sup> Christine Kennedy, médecin de famille
D <sup>r</sup> Kelvin Chan, oncologue	D <sup>r</sup> Christian Kollmannsberger, oncologue
Lauren Flay Charbonneau, pharmacienne	Cameron Lane, patient
D <sup>r</sup> Michael Crump, oncologue	D <sup>r</sup> Christopher Longo, économiste de la santé
D <sup>r</sup> Winson Cheung, oncologue	Valerie McDonald, patiente
D <sup>r</sup> Avram Denburg, oncologue pédiatre	D <sup>re</sup> Marianne Taylor, oncologue
	D <sup>re</sup> W. Dominika Wranik, économiste de la santé

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

- Les D<sup>rs</sup> Avram Denburg et Anil Joy, qui étaient absents.
- 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 de la personne suivante :

- La D<sup>re</sup> Maureen Trudeau, qui n'a pas voté en raison de sa fonction de présidente du CEEP.

### 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 daratumumab combiné avec Rd dans le traitement du MMND, aucun membre n'est en conflit d'intérêts réel, possible ou apparent et, conformément aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts, aucun membre n'a été exclu du vote. Pour ce qui est de la recommandation finale, aucun membre n'est en conflit d'intérêts réel, possible ou apparent et, conformément aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts, aucun membre 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 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. Il n'y a pas ici d'information qui ne devait pas être divulguée.

### 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><b>Traitements financés à l'heure actuelle</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La plupart des provinces financent le lénalidomide avec la dexaméthasone (Rd), la combinaison de cyclophosphamide, bortézomib et dexaméthasone (CyBorD) et la combinaison de bortézomib, de melphalan et de prednisone (VMP) dans le traitement du MMND chez les patients inadmissibles à l'AGCS.</li> <li>• Le CEEP a récemment recommandé le remboursement conditionnel de deux traitements combinés : lénalidomide, bortézomib et dexaméthasone (VRd) et daratumumab, bortézomib, melphalan et prednisone (D-VMP).</li> <li>• Les traitements Rd et CyBorD sont des traitements de prédilection du MMND en cas d'inadmissibilité à la greffe. Le traitement comparateur dans l'essai MAIA, soit Rd, est une option financée, mais le GCP souhaiterait obtenir de l'information comparative sur DRd par rapport à CyBorD.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le CEEP fait le point sur les options de traitement financées au Canada et sur les recommandations récentes du PPEA au sujet de VRd et de D-VMP. CyBorD est le traitement combiné de préférence et il correspond à la pratique clinique au Canada. La MR soumise par le promoteur démontre que les régimes thérapeutiques contenant du daratumumab font mieux sur les plans de la SSP et du taux de réponse. Toutefois, le CEEP souligne les différences quant aux populations étudiées et l'importance d'interpréter les résultats avec prudence.</li> </ul>
<p><b>Population de patients admissibles</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Le traitement daratumumab + Rd (DRd) sera-t-il limité aux patients non atteints d'amylose primitive, de gammopathie monoclonale d'importance indéterminée ou d'un myélome multiple indolent (latent)? Les patients en radiothérapie d'urgence et les patients en insuffisance rénale sont-ils admissibles au traitement DRd?</li> <li>• Qu'entend-on par « inadmissible à la greffe », quels sont les critères (l'âge, par exemple)?</li> </ul> <p>Si le traitement était remboursé, on devrait se pencher sur le besoin limité dans le temps pour :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• les patients en traitement contre un MMND, par Rd, CyBorD ou VMP, qui ne sont pas admissibles à la greffe;</li> <li>• les patients ayant récemment terminé le traitement Rd dont la maladie n'a pas encore progressé.</li> </ul> <p>Si le passage à DRd ou l'ajout de daratumumab au traitement Rd est approprié chez ces patients, quelle sera la posologie et quand le daratumumab peut-il être ajouté au régime thérapeutique?</p>	<p>À l'instar du GOC, le CEEP estime que les résultats de cet essai ne peuvent pas s'appliquer aux patients atteints de gammopathie monoclonale d'importance indéterminée, d'un myélome multiple indolent (latent) ou d'amylose. La radiothérapie ne change pas l'admissibilité à ce traitement, et un intervalle de 14 jours après le traitement n'a pas d'incidence sur le choix du régime thérapeutique (voir le tableau sur la généralisabilité dans le rapport d'orientation clinique).</p> <p>La définition de l'inadmissibilité à la greffe sera celle précisée dans les lignes directrices des provinces et des territoires.</p> <p>Comme le GOC, le CEEP convient que les patients insuffisants rénaux seront traités par un régime contenant du bortézomib, comme le traitement combinant daratumumab, bortézomib et dexaméthasone. Quelques patients pourront être traités par le lénalidomide à dose réduite s'il y a une contre-indication à l'usage d'un inhibiteur du protéasome et que la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min.</p> <p>Les provinces et territoires pourraient envisager d'aborder la question du besoin limité dans le temps de l'ajout de daratumumab chez les patients qui ont récemment commencé le traitement combiné Rd. En ce qui concerne les patients ayant récemment terminé un traitement de première intention sans daratumumab (p. ex., bortézomib, melphalan et prednisone, cyclophosphamide, bortézomib et dexaméthasone ou lénalidomide et dexaméthasone), le daratumumab serait réservé à un traitement ultérieur.</p> <p>Le passage au traitement DRd ou l'ajout du daratumumab est approprié chez ces patients. Pour ce qui est de la posologie ou du moment de l'ajout du daratumumab, les provinces devront collaborer à l'élaboration d'une approche pancanadienne uniforme au moment de la mise en œuvre de la recommandation.</p>



Question du GCP	Recommandation du CEEP
<p><b>Facteurs relatifs à la mise en œuvre</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La posologie de DRd dans cette indication est différente de celle d'autres régimes thérapeutiques contenant du daratumumab utilisés dans le traitement du myélome multiple (p. ex., D-CyBorD, D-VMP ou DRd), et cela pourrait poser un risque d'erreur de dose. Avant la mise en œuvre du traitement par le daratumumab dans cette indication, des processus devront être institués pour réduire au minimum ce risque d'erreur et de confusion.</li> <li>• Les cliniciens seraient-ils favorables à la perfusion de daratumumab pendant 90 minutes dans le but de réduire le temps au fauteuil?</li> <li>• Les cliniciens ajouteront-ils le cyclophosphamide au schéma DRd en présence de signes biochimiques de progression de la maladie? Y a-t-il des données probantes au sujet d'une parenthèse thérapeutique possible si le patient manifeste une réponse maximale au daratumumab et qu'il poursuit le traitement (entretien) par Rd, et au sujet de la reprise du traitement par le daratumumab si la maladie progresse pendant le traitement par Rd?</li> <li>• Quels sont la durée de traitement et les critères d'arrêt de traitement?</li> <li>• Des ressources additionnelles seront nécessaires pour voir à la prémédication, à la préparation et à l'administration des médicaments et à la surveillance étroite des multiples effets indésirables graves, notamment les réactions à la perfusion. Le temps au fauteuil, beaucoup plus long qu'avec les traitements actuels, constitue un obstacle à la mise en œuvre sur les plans des ressources additionnelles nécessaires et de la lenteur de la perfusion nécessaire pour réduire le risque de réactions à la perfusion. Des ressources hospitalières additionnelles seront nécessaires si des patients subissent une réaction à la perfusion qui nécessite l'hospitalisation à des fins de prise en charge ou de surveillance ou pour terminer la perfusion une fois la réaction maîtrisée (après les heures d'ouverture de la clinique de chimiothérapie ambulatoire).</li> <li>• Le GCP est préoccupé par la question des coûts supplémentaires occasionnés par le gaspillage de médicament, en particulier dans les établissements où le volume n'est pas suffisant pour de multiples ponctions d'une même fiole. Bien que le médicament soit offert en deux fioles de teneur différente, la dose du daratumumab est établie en fonction du poids et il y aura du gaspillage, car la partie non utilisée sera jetée. Est-il possible d'arrondir la dose, dans une proportion de 10 % de la dose calculée, jusqu'à la dose contenue dans l'une des deux fioles, afin de réduire au minimum le gaspillage?</li> </ul>	<p><b>Facteurs relatifs à la mise en œuvre</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Effectivement, la posologie recommandée de DRd dans le traitement du MMND n'est pas la même que celle de D-VMP dans le traitement de première intention. Les établissements ont leurs propres règles et directives pour réduire au minimum ces erreurs; il serait judicieux que les provinces collaborent à l'élaboration d'une approche pancanadienne uniforme à cet égard. Toutefois, la posologie de DRd dans le traitement du myélome multiple nouvellement diagnostiqué est la même que dans les cas de myélome multiple récidivant ou réfractaire.</li> <li>• 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 important. Sans compter les ressources supplémentaires substantielles de pharmacie et de soins infirmiers nécessaires à la préparation et à l'administration du daratumumab. Par conséquent, les administrations publiques devront tenir compte de l'incidence notable sur les infrastructures, les ressources, le personnel infirmier et les services de pharmacie lorsqu'ils se pencheront sur la faisabilité de l'adoption.</li> <li>• Aux États-Unis, la perfusion de daratumumab dure 90 minutes à compter de la troisième dose afin de réduire le temps au fauteuil. Pour autant que le CEEP sache, les établissements au Canada n'ont pas adopté cette approche. Le Comité n'a pas non plus examiné les données probantes sur diverses durées de perfusion, il ne peut donc se prononcer sur l'efficacité, l'innocuité ou la faisabilité de la perfusion de 90 minutes.</li> <li>• En ce moment, aucune donnée probante ne justifie l'ajout de cyclophosphamide une fois que la maladie a progressé.</li> <li>• Effectivement, le taux d'infection est plus grand avec DRd qu'avec Rd, mais des mécanismes sont en place un peu partout pour maîtriser les infections et la neutropénie, dont la réduction et le report de dose; le facteur de croissance hématopoïétique G-CSF est rarement utilisé. Les critères de l'essai MAIA pour ce qui est de la durée et de l'arrêt de traitement sont acceptables.</li> <li>• Le gaspillage pourrait être une préoccupation dans les petits établissements; d'ailleurs, l'estimation du GOE dans le meilleur des cas tient compte du gaspillage, alors que l'analyse de référence du promoteur en fait abstraction.</li> </ul>

Question du GCP	Recommandation du CEEP
<p><b>Ordre et priorité des traitements</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• À propos de la séquence optimale des traitements du myélome multiple, plus précisément pour les patients qui ont reçu le traitement DRd en première intention et dont la maladie progresse :</li> <li>• Quel est le meilleur traitement ensuite?</li> <li>• Quels seront le traitement de deuxième intention et celui de troisième intention parmi les schémas avec carfilzomib (p. ex., KRd), les régimes contenant du bortézomib, le pomalidomide et la reprise du traitement à base de lénalidomide?</li> <li>• Ces patients sont-ils inadmissibles à la reprise d'un traitement contenant du daratumumab à un moment ultérieur?</li> <li>• Quelle est l'option de traitement de première intention préférée dans ce contexte (Rd, VRd, CyBorD, D-VMP, D-CyBorD ou DRd)? Dans quelles situations cliniques, DRd serait-il le traitement préféré en première intention et dans quelles situations cliniques ne serait-il pas utilisé dans le traitement de première intention?</li> <li>• Le daratumumab dans le traitement du myélome multiple chez le patient déjà traité auparavant est financé ou à l'étude dans bien des provinces. Quelle est l'utilisation optimale du daratumumab? Préfère-t-on l'utiliser en première intention ou le réserver pour plus tard?</li> <li>• Récemment, le CEEP a recommandé le remboursement conditionnel du daratumumab combiné avec VMP dans le traitement du MMND chez les patients qui ne sont pas admissibles à l'AGCS. Quelle est l'option préférée, le daratumumab combiné avec Rd ou le daratumumab combiné avec VMP?</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La séquence optimale des traitements du MMND pour les patients non admissibles à l'AGCS est inconnue. En conséquence, le CEEP n'est pas en mesure de formuler une recommandation éclairée par des données probantes au sujet de l'ordre des traitements. Les provinces devront se pencher sur cette question au moment de la mise en œuvre de la recommandation de remboursement du traitement DRd, et il serait très utile qu'elles collaborent à l'élaboration d'une approche pancanadienne uniforme.</li> <li>• À l'instar du GOC, le CEEP estime qu'un schéma contenant du carfilzomib serait le traitement de la maladie qui a progressé en dépit d'un traitement par un régime contenant du daratumumab.</li> <li>• Constatant qu'il n'y a pas de données sur la reprise du traitement par le daratumumab à un moment ultérieur, le CEEP, en accord avec les cliniciens inscrits et le GOC, juge que la reprise du daratumumab dans un traitement ultérieur n'est pas recommandée.</li> <li>• Partageant l'avis des cliniciens inscrits et du GOC, le Comité convient que le schéma à base de daratumumab serait offert en première intention</li> <li>• Au vu des données de la MR soumise et de l'avis du GOC, le CEEP pense que le choix de DRd ou de D-VMP se fera en fonction du patient.</li> </ul>

AGCS = autogreffe de cellules souches; CEEP = Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS; GCP = Groupe consultatif provincial.