

COMITÉ D'EXPERTS EN EXAMEN DU PPEA (CEEP)

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

Médicament	Daratumumab (Darzalex)
Critère de remboursement demandé	En association avec le lénalidomide et la dexaméthasone ou le bortézomib et la dexaméthasone pour le traitement du patient atteint d'un myélome multiple qui a reçu au moins un traitement
Demandeur	Janssen Canada
Fabricant	Janssen Canada
Date de l'avis de conformité	13 avril 2017
Date de présentation de la demande	3 mars 2017
Parution de la recommandation initiale	3 août 2017
Parution de la recommandation finale	5 octobre 2017

ACMTS

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 étudié la rétroaction des parties prenantes. La recommandation finale remplace la recommandation initiale.

Cout approximatif du médicament par patient par mois (28 jours)

Prix suggéré de 598,02 \$ par flacon de 100 mg et de 2 392,08 \$ par flacon de 400 mg

Note : Le calcul des couts est fondé sur un poids moyen de 70 kg et une surface corporelle de 1,7 m²

Couts du régime thérapeutique composé de daratumumab-lénalidomide-dexaméthasone :

- Cycles 1 et 2 : 35 707,48 \$ par traitement de 28 jours
- Cycles 3 à 6 : 22 311,83 \$ par traitement de 28 jours
- Cycles subséquents : 15 614,00 \$ par traitement de 28 jours

Couts du régime thérapeutique composé de daratumumab-bortézomib-dexaméthasone :

- Cycles 1 à 3 : 31 526,29 \$ par traitement de 28 jours
- Cycles 4 à 8 : 13 665,43 \$ par traitement de 28 jours
- Cycles subséquents : 6 710,00 \$ par traitement de 28 jours

Recommandation du CEEP

Le CEEP recommande le remboursement du daratumumab (Darzalex) en combinaison avec le lénalidomide et la dexaméthasone (len-dex) ou le bortézomib et la dexaméthasone (bor-dex) pour le traitement du myélome multiple chez le patient présentant un indice fonctionnel satisfaisant qui a reçu au moins un traitement, à condition que des mesures soient prises pour augmenter la rentabilité de manière substantielle et veiller à la faisabilité d'adoption.

Le CEEP fait remarquer que le traitement avec le daratumumab doit être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou la manifestation d'une toxicité inacceptable.

Le Comité formule cette recommandation à la suite de la constatation d'un bénéfice clinique net du daratumumab associé aux bithérapies len-dex ou bor-dex comparativement à ces bithérapies seules, bénéfice démontré par la prolongation statistiquement et cliniquement significative de la survie sans progression, la tendance vers une amélioration de la survie globale et par le maintien tout au moins de la qualité de vie des patients. Le Comité convient que le daratumumab a un profil de toxicité gérable, mais non négligeable. Il est par ailleurs convaincu que la combinaison du daratumumab avec len-dex ou bor-dex correspond aux valeurs des patients sur le plan de l'accès à une option thérapeutique efficace qui permet de maîtriser la maladie et tend à prolonger la survie.

Cependant, le CEEP note qu'au prix soumis et au vu de la forte incertitude relative à la durée de l'effet du traitement et à l'ampleur du bénéfice de survie globale, la trithérapie daratumumab-len-dex ou daratumumab-bor-dex ne peut être considérée rentable comparativement à len-dex ou à bor-dex. Le Comité souligne également l'impact budgétaire potentiel considérable du daratumumab en raison du cout élevé de la trithérapie et du grand nombre de patients à qui ce traitement est destiné.

Le Comité a par ailleurs exprimé de fortes préoccupations quant à la capacité des administrations à offrir le daratumumab par voie intraveineuse en association avec

	<p>les bithérapies len-dex ou bor-dex compte tenu du nombre potentiellement important de patients admissibles au traitement par le daratumumab, du calendrier d'administration qui comporte de fréquents rendez-vous à la clinique et des réactions à la perfusion qui, le cas échéant, risquent de prolonger la durée de perfusion tout au long du traitement. Tous ces facteurs font craindre au Comité que la mise en place de ce traitement se traduise par une utilisation de ressources grandement accrue (p. ex., soins infirmiers, services pharmaceutiques, services cliniques et durée de la séance de chimiothérapie).</p>
<p>Prochaines étapes possibles pour les parties prenantes</p>	<p>Accords tarifaires en vue d'améliorer le rapport cout/efficacité Étant donné que le CEEP est convaincu du bénéfice clinique net de l'association du daratumumab au len-dex ou au bor-dex par rapport au len-dex ou au bor-dex utilisés seuls, il serait judicieux que les administrations envisagent des accords tarifaires ou des structures de cout permettant d'augmenter la rentabilité et de maintenir l'impact budgétaire du daratumumab à un niveau acceptable. Par ailleurs, compte tenu de la fréquence d'administration initiale et de la structure de prix du daratumumab, le Comité pense que de nouveaux accords tarifaires entre le fabricant et les administrations s'avèreront peut-être nécessaires pour assurer l'abordabilité et la rentabilité du daratumumab.</p> <p>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 et de la durée de traitement indéterminée, mais potentiellement longue, le CEEP estime que l'abordabilité de ce médicament passe nécessairement par une réduction substantielle de son prix.</p> <p>Besoin limité dans le temps d'offrir le daratumumab aux patients recevant d'autres régimes thérapeutiques de deuxième intention Au moment de la mise en œuvre d'une recommandation de financement de la combinaison du daratumumab avec la bithérapie len-dex ou bor-dex, il serait peut-être judicieux que les administrations envisagent d'aborder le besoin à court terme et limité dans le temps d'offrir le daratumumab plus len-dex ou bor-dex aux patients dont le traitement de deuxième intention consiste uniquement en la bithérapie len-dex ou bor-dex et chez lesquels aucune progression de la maladie ni intolérance n'a été constatée avec ce traitement.</p> <p>La séquence optimale de l'association du daratumumab à len-dex ou à bor-dex et des autres thérapies est inconnue Le CEEP conclut que la séquence optimale de l'association du daratumumab à len-dex ou à bor-dex et des autres thérapies actuellement offertes dans le traitement du myélome multiple est, pour l'instant, inconnue. Il a par ailleurs tenu compte de l'opinion du Groupe d'orientation clinique du PPEA selon laquelle le daratumumab en combinaison avec len-dex ou bor-dex est une option thérapeutique de deuxième intention potentiellement préférable à la trithérapie avec le carfilzomib. Toutefois, le Comité reconnaît qu'il n'existe aucune preuve directe se rapportant à l'efficacité et à l'innocuité comparatives et à la séquence thérapeutique appropriée du daratumumab et du carfilzomib dans le traitement du myélome multiple après l'échec d'une thérapie antérieure. Par conséquent, il est dans l'impossibilité de formuler une recommandation fondée sur des données probantes quant à la séquence des traitements pour le myélome multiple récidivant ou réfractaire. Le Comité conçoit cependant qu'il serait nécessaire que les provinces abordent cette question au moment de la mise en place du remboursement du daratumumab et qu'il serait utile qu'elles se dotent d'une ligne de conduite commune à ce propos.</p> <p>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 certaines 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</p>

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 soient échelonnées sur plusieurs jours, selon le centre de traitement et les besoins du patient (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, le cas échéant, ont pour conséquence d'allonger la durée de perfusion des doses subséquentes, pourraient influencer significativement 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 en services de pharmacie et en soins infirmiers nécessaires à la préparation et à l'administration du daratumumab. Par conséquent, les administrations devront tenir compte des impacts significatifs sur les infrastructures, les ressources, le personnel infirmier et les services en pharmacie au moment de l'examen de 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 nécessiteraient un phénotypage érythrocytaire avant l'amorce du traitement. Il est donc conseillé aux administrations 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.

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

Malgré des progrès importants dans le traitement et l'espérance de vie des patients atteints de myélome multiple, cette maladie demeure incurable, et la plupart des patients feront une rechute après le traitement initial. Les schémas thérapeutiques à base de bortézomib ou de lénalidomide sont actuellement les options habituelles pour le traitement de deuxième intention. La supériorité d'un schéma sur l'autre n'a toutefois pas été formellement démontrée. Par ailleurs, le CEEP a recommandé le remboursement du carfilzomib en combinaison avec le lénalidomide et la dexaméthasone (len-dex) comme option additionnelle de traitement de deuxième intention. Pour les patients qui ne sont pas admissibles à la trithérapie comportant le carfilzomib, le CEEP recommande le remboursement de la bithérapie composée de carfilzomib et de dexaméthasone. Le Comité note que les options thérapeutiques pour le myélome multiple évoluent rapidement avec l'apparition de nouveaux médicaments. Il estime nécessaire que davantage de traitements novateurs prolongeant la survie globale soient offerts à ces patients.

La revue systématique du PPEA porte sur deux essais cliniques contrôlés, ouverts et randomisés, CASTOR et POLLUX, qui évaluent l'efficacité et l'innocuité respectivement de la trithérapie daratumumab-bor-dex comparativement à la bithérapie bor-dex et de la trithérapie daratumumab-len-dex comparativement à la bithérapie len-dex, chez des patients atteints de myélome multiple présentant une progression de la maladie après au moins un traitement. Le Comité constate une prolongation statistiquement et cliniquement significative de la survie sans progression (SSP) dans les essais CASTOR et POLLUX en faveur des groupes recevant l'association daratumumab-len-dex et l'association daratumumab-bor-dex, respectivement. Toutefois, il remarque également que, bien que les données de survie globale (SG) tendent à favoriser les groupes recevant le daratumumab, aucune différence n'a été signalée. Il précise que les deux essais continuent de recueillir des données en vue de l'analyse finale de la SG. Le Groupe d'orientation clinique (GOC) fait remarquer que l'ampleur des taux de rémission est sans précédent chez les

personnes touchées par un myélome, et le Comité est en accord avec ce constat. Le Comité note, par ailleurs, que les résultats de mesure de la qualité de vie issus de ces deux essais n'ont pas encore été publiés et que les données dont on dispose sont limitées. Il observe toutefois que la qualité de vie liée à la santé des patients est au moins semblable à celle des patients recevant uniquement len-dex ou bor-dex. Pour ce qui est du profil de toxicité des associations daratumumab-len-dex et daratumumab-bor-dex, le CEEP relève un nombre plus important de manifestations hématologiques indésirables et de réactions à la perfusion chez les 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 similaires dans les deux groupes de traitement dans les deux études. Il ajoute que bien que les effets toxiques soient plus nombreux avec le daratumumab, ils sont malgré tout gérables.

Quant aux critères d'admissibilité à la trithérapie daratumumab-len-dex ou daratumumab-bor-dex, le CEEP est d'avis qu'en cas de mise en œuvre, les critères d'admissibilité au financement doivent être conformes à ceux établis dans les essais CASTOR et POLLUX. En outre, le Comité a étudié l'observation du GOC selon laquelle les décisions thérapeutiques dans la pratique clinique actuelle ne se fondent pas uniquement sur l'indice fonctionnel, mais aussi sur la possibilité de maîtriser les effets toxiques et la question de savoir si des facteurs liés au myélome influent sur l'indice fonctionnel du patient. Le CEEP partage l'avis du GOC selon lequel les patients dont l'indice fonctionnel lié au myélome, selon l'échelle Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS), est supérieur à deux, mais réversible, sont susceptibles de bénéficier d'un traitement avec le daratumumab associé à len-dex ou à bor-dex.

En se basant sur l'amélioration statistiquement et cliniquement significative de la SSP, le profil de toxicité gérable et la qualité de vie (QdV) pour le moins comparable par rapport à len-dex ou à bor-dex utilisés seuls, le CEEP en conclut que les trithérapies daratumumab-len-dex et daratumumab-bor-dex s'accompagnent d'un bénéfice clinique net.

Après délibération sur la rétroaction du groupe de défense des intérêts des patients, le CEEP constate que les patients estiment important d'avoir accès à des options thérapeutiques efficaces qui :

- permettent de maîtriser la maladie et de prolonger la vie;
- offrent un choix de traitements;
- permettent de maîtriser les symptômes de la maladie;
- provoquent moins de symptômes liés au traitement.

Le CEEP note, d'après les résultats des essais CASTOR et POLLUX, que la combinaison daratumumab-len-dex ou daratumumab-bor-dex prolonge la SSP et pour le moins, maintient la QdV, ce qui, d'après la constatation du Comité, s'aligne sur les valeurs des patients, à savoir, l'accès à des options thérapeutiques efficaces. Il remarque également que les effets secondaires du daratumumab sont gérables, sans toutefois être négligeables. Par ailleurs, il constate que la durée de perfusion variable, mais potentiellement longue, le taux élevé de réactions à la perfusion et le schéma posologique intensif pourraient être des obstacles à l'accessibilité du traitement pour certains patients. Cependant, selon l'information fournie par les patients au sujet de leur propre expérience, l'administration du daratumumab n'a guère d'incidence, prend beaucoup de temps, n'a aucun effet ou a un effet positif. Dans l'ensemble, le CEEP estime que le daratumumab en plus de len-dex ou de bor-dex s'aligne sur les valeurs des patients.

Le CEEP délibère ensuite sur la rentabilité de la combinaison daratumumab-len-dex ou de la bithérapie bor-dex sans l'ajout de daratumumab. Il examine les incertitudes observées dans les données d'entrée du modèle sur lesquelles le Groupe d'orientation économique (GOE) du PPEA s'est penché et convient qu'on ignore la durée de l'effet du traitement, bien qu'il soit peu probable qu'il persiste pendant tout l'horizon temporel (c'est-à-dire, 30 ans). De plus, le Comité note les bénéfices relativement importants dans les états de santé après la progression et l'extrapolation à un horizon temporel de 30 ans, malgré la durée relativement courte de la période de suivi dans les essais. Il partage l'avis du GOE, à savoir que la durée de l'effet du traitement est le catalyseur le plus important du rapport cout/efficacité différentiel (RCED), et que le prix du daratumumab est l'inducteur de cout qui a le plus grand impact sur le RCED. Le CEEP fait observer que la structure de couts du daratumumab va en décroissant, le cout le plus élevé se situant dans les deux premiers cycles thérapeutiques pour les schémas de len-dex et de bor-dex. Le CEEP a aussi pris en considération la rétroaction du demandeur concernant l'étude de Felix et coll. de 2013, laquelle suggère un allongement de 2,5 mois de la SG pour chaque mois additionnel de SSP. Il discute de l'évaluation critique de l'étude de Felix et coll. par l'équipe d'examen du PPEA et en conclut que les résultats sont générateurs d'hypothèses. Le Comité note que le seuil temporel pour les études incluses dans la métaanalyse est fixé à 2011 et que le daratumumab ne figure pas dans ces études. Il constate également que le daratumumab a un mécanisme d'action différent de celui des médicaments que couvre la métaanalyse, et avance que pour ce médicament, la SSP se traduit en SG serait une extrapolation des résultats. Par ailleurs, le CEEP constate que pour la majorité des patients inclus dans l'analyse figurant dans l'étude de Felix et coll., la maladie est nouvellement diagnostiquée et que la population présentant un myélome récidivant ou réfractaire représente moins du tiers des patients sélectionnés aux fins de cette étude. Il relève, en outre, que les résultats sont des données agrégées et que les données relatives à chacun des

patients des études retenues n'apparaissent pas. Le Comité réitère que le doute persiste en ce qui concerne l'allégation d'un gain de SG de 2,5 mois pour chaque mois de SSP attribué au daratumumab.

Le CEEP remarque que le modèle ne tient pas compte de tous les coûts liés à l'administration du daratumumab. Plus précisément, le modèle sous-estime les coûts de la préparation et de l'administration des doses du daratumumab et la nécessité éventuelle d'échelonner les perfusions sur plusieurs jours, selon les antécédents du patient et la capacité du centre de traitement (c.-à-d., les heures d'ouverture). Le Comité partage l'opinion du GOE, à savoir que les coûts d'administration du médicament ont été manifestement sous-estimés dans le modèle, ce qui signifie qu'une incertitude supplémentaire s'ajoute concernant les coûts différentiels du daratumumab, incertitude que le modèle ne prend pas en compte. De plus, le CEEP a examiné les commentaires du demandeur, à savoir que les coûts d'administration du médicament utilisés dans le modèle économique sont tirés de la documentation publiée. Après avoir évalué ces commentaires, le CEEP réaffirme que les coûts d'administration du daratumumab sont largement sous-estimés. Les besoins en infrastructures et en ressources humaines nécessaires à l'administration du daratumumab, en supposant que les administrations sont en mesure de financer ce médicament, sont considérables. En outre, le Comité note que, bien que les coûts d'administration dans le modèle n'influent peut-être pas sensiblement sur le RCED, ils représentent des considérations ayant trait à l'administration du médicament et au budget dont les centres doivent tenir compte, et ils ne sont pas représentés dans le modèle économique, augmentant par là même le degré d'incertitude du RCED.

Le CEEP convient avec le GOE qu'il est difficile d'estimer le RCED global pour cette population de patients étant donné que les deux modèles sont spécifiques à l'un ou l'autre des deux schémas de traitement et qu'en réalité, certains patients reçoivent le daratumumab-len-dex, d'autres le daratumumab-bor-dex, et d'autres encore des traitements différents. Le Comité est d'avis que le RCED réel se situe probablement à la limite supérieure des estimations du RCED calculées par le GOE pour les schémas daratumumab-len-dex et daratumumab-bor-dex. Le Comité en conclut donc que le daratumumab en combinaison avec len-dex ou avec bor-dex n'est pas rentable. Par ailleurs, il fait remarquer que des données de survie globale à plus long terme seront nécessaires pour réduire l'incertitude au sujet de la rentabilité. Le Comité mentionne également que les estimations de l'impact budgétaire soumises ne rendent pas compte pleinement de l'impact budgétaire véritable des deux options thérapeutiques d'usage autorisé dans un même marché, ce qui influencerait sensiblement sur les chiffres. Par ailleurs, le CEEP examine le coût de renonciation significatif découlant de la mise en place du daratumumab et représentant les ressources considérables utilisées en raison de la durée de perfusion variable, mais potentiellement longue, de la durée de la séance de chimiothérapie, des rendez-vous supplémentaires des patients à la clinique, ainsi que du besoin accru de personnel en pharmacie et infirmier pour administrer et surveiller la perfusion pendant possiblement deux ou trois jours. Le Comité arrive à la conclusion que l'incidence budgétaire du daratumumab sera très importante en raison de son coût élevé, des coûts d'utilisation des ressources et de la poursuite du traitement jusqu'à la progression de la maladie.

Le CEEP a évalué la faisabilité d'une recommandation de remboursement du daratumumab combiné à len-dex ou à bor-dex. Étant donné que les patients réfractaires au lénalidomide ont été exclus de la trithérapie daratumumab-len-dex dans l'essai POLLUX et que les patients réfractaires au bortézomib ont été exclus de la trithérapie daratumumab-bor-dex, l'utilisation du daratumumab en association avec len-dex ou bor-dex serait limitée chez ces patients. En outre, le Comité fait également observer qu'il serait possible d'ajouter le daratumumab au traitement des patients recevant déjà len-dex ou bor-dex comme traitement de deuxième intention s'il n'y a pas de progression de la maladie ou d'intolérance médicamenteuse. Il a noté les préoccupations du Groupe consultatif provincial du PPEA en ce qui concerne le schéma posologique du bortézomib en pratique clinique par rapport à celui de l'essai et en conclut que le schéma posologique hebdomadaire du bortézomib (comparativement au schéma bihebdomadaire) présente une plus faible toxicité et est, par conséquent, préférable. Il note également l'efficacité non inférieure des voies d'administration sous-cutanée (SC) et intraveineuse (IV) du bortézomib démontrée dans un essai contrôlé randomisé. La voie SC est cependant associée à une toxicité moins élevée. Par conséquent, l'on prévoit que le bortézomib sera administré surtout par voie sous-cutanée. Le CEEP souligne qu'en cas de progression de la maladie avec la combinaison daratumumab-len-dex, le patient n'est pas admissible à la trithérapie daratumumab-bor-dex, et il en est de même pour les patients présentant une progression de la maladie avec daratumumab-bor-dex. Le CEEP remarque, en outre, que les patients dont la maladie progresse lors d'un traitement d'entretien par le lénalidomide peuvent être admissibles au traitement par l'association daratumumab-bor-dex, mais pas au daratumumab avec le lénalidomide et la dexaméthasone.

Le CEEP mentionne que le phénotypage/génotypage de globules rouges doit être exécuté avant l'amorce du traitement avec le daratumumab, car ce médicament fausse les résultats des tests de compatibilité sanguine. De plus, il note que lors de la mise en place du remboursement du daratumumab, un grand nombre de patients seront admissibles à ce traitement. Par conséquent, il est conseillé aux administrations d'informer au préalable la Société

canadienne du sang de l'augmentation potentielle du volume de patients nécessitant un phénotypage/génotypage de globules rouges et de voir avec elle s'il y a des obstacles à la mise œuvre.

Le Comité remarque une incertitude supplémentaire entourant la faisabilité de l'adoption ayant trait à l'utilisation des ressources associées à la durée et à la fréquence des perfusions ainsi qu'à la posologie variable. La durée de perfusion du daratumumab variable, mais potentiellement longue, augmenterait de façon significative l'utilisation des ressources. En outre, l'administration du médicament pourrait causer certaines difficultés pour les centres de traitement qui ne sont ouverts que pendant un certain nombre d'heures par jour (par exemple 8-10 heures) du fait qu'une plus longue durée de perfusion et des médicaments de soutien supplémentaires peuvent s'avérer nécessaires chez certains patients. Ces perfusions devront probablement être échelonnées sur plusieurs jours, en fonction du patient et du centre de traitement. Le CEEP note que la durée de perfusion prolongée, mais aussi la gestion nécessaire des toxicités résultant des perfusions, auront un impact significatif sur l'offre de séances de chimiothérapie à tous les patients cancéreux nécessitant un traitement systémique. Par conséquent, la mise en place d'un traitement à base de daratumumab par voie intraveineuse représenterait un coût de renonciation important. Par ailleurs, le Comité note les ressources substantielles associées aux services pharmaceutiques, aux soins infirmiers et aux salles de chimiothérapie nécessaires pour préparer et administrer le daratumumab. Il constate que les durées de perfusion et le calendrier d'administration du daratumumab sont très intensifs pour les cliniciens, les infirmières et le personnel en pharmacie. Les longues durées de perfusion intensifieront la demande de ressources dans les systèmes de santé et auront de lourdes répercussions sur les patients et leurs aidants. Par conséquent, il souligne que les administrations devront tenir compte de l'incidence significative sur les infrastructures, les ressources, le personnel infirmier et le personnel en pharmacie lors de l'examen de la faisabilité de l'adoption.

Le CEEP constate, pour l'heure, l'absence de preuves comparatives directes sur la séquence de l'association daratumumab-len-dex ou daratumumab-bor-dex et de l'association carfilzomib len-dex. Il a examiné les lacunes de la comparaison de traitements indirecte fournie par le demandeur entre des régimes composés de daratumumab et des régimes composés de carfilzomib. Il note que les conclusions générales de la métaanalyse en réseau (MAR) présentent certaines lacunes en raison des estimations incertaines fournies résultant de différences dans les caractéristiques des patients entre les études retenues. Le CEEP prend note de l'avis du GOC selon lequel l'administration de daratumumab-len-dex ou de daratumumab-bor-dex après l'échec d'un premier traitement serait une séquence possible, et qu'en cas d'échec d'un traitement à base de daratumumab, un schéma thérapeutique contenant du carfilzomib pourrait être offert aux patients admissibles. Le Comité reconnaît le manque de preuves directes sur la séquence thérapeutique appropriée ou sur le bénéfice comparatif des thérapies à base de daratumumab et de carfilzomib pour le myélome multiple après l'échec d'un premier traitement. Par conséquent, il n'est pas en mesure de formuler de recommandation fondée sur des preuves sur la séquence des traitements pour le myélome multiple récidivant ou réfractaire. Cependant, il conçoit qu'il serait nécessaire que les provinces s'attaquent à cette question à la mise en place du remboursement du daratumumab et qu'il serait utile qu'elles se dotent d'une ligne de conduite commune à ce propos.

Les preuves en bref

Le Comité d'experts en examen (CEEP) du Programme pancanadien d'évaluation des médicaments 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
- L'évaluation du modèle économique et de l'analyse de l'impact budgétaire du fabricant
- Les conseils des groupes d'examen clinique et économique du PPEA
- Les commentaires d'un groupe de défense des intérêts des patients : Myélome Canada
- Les commentaires d'un groupe de cliniciens : Réseau de recherche de Myélome Canada (RRMC)
- Les commentaires du Groupe consultatif provincial du PPEA (GCP)

Les parties suivantes ont également soumis des commentaires sur la recommandation initiale du CEEP :

- Un groupe de défense des patients : Myélome Canada
- Un groupe de cliniciens : Réseau de recherche de Myélome Canada (RRMC)
- Le GCP
- Le demandeur (Janssen Canada)

Dans sa recommandation initiale, le CEEP recommande le remboursement du daratumumab (Darzalex) en combinaison avec le lénalidomide et la dexaméthasone (len-dex) ou le bortézomib et la dexaméthasone (bor-dex) pour le traitement des patients atteints de myélome multiple présentant un indice fonctionnel satisfaisant et qui ont reçu au moins un traitement, sous réserve d'une amélioration sensible de la rentabilité et de l'étude de la faisabilité de l'adoption. La rétroaction au sujet de cette recommandation initiale indique que le groupe de défense des intérêts des patients et le groupe de cliniciens inscrits appuient la recommandation, tandis que le fabricant ne l'appuie qu'en partie.

Bénéfice clinique global

Études retenues : deux essais contrôlés randomisés et une métaanalyse en réseau

La revue systématique du PPEA comprend deux études en cours de phase III ouvertes et randomisées portant sur l'utilisation du daratumumab avec bor-dex par rapport à la bithérapie bor-dex (CASTOR) et sur celle du daratumumab avec len-dex par rapport à la bithérapie len-dex (POLLUX) chez des patients atteints de myélome multiple ayant reçu au moins un premier traitement. Dans les deux essais, le daratumumab a été administré jusqu'à la progression de la maladie ou la manifestation d'une toxicité inacceptable. Les patients des deux essais ont été randomisés selon un ratio 1:1 et la randomisation est stratifiée selon le stade de la maladie, le nombre de traitements antérieurs et les antécédents de traitement par le bortézomib ou le lénalidomide. Un total de 498 patients ont été randomisés dans l'essai CASTOR et 569 dans l'essai POLLUX. Il s'agit tous les deux d'essais de supériorité visant à démontrer que l'ajout du daratumumab peut réduire le risque de progression de la maladie ou de décès.

La revue du PPEA offre également une évaluation critique de la métaanalyse en réseau (MAR) soumise par le fabricant évaluant l'efficacité relative des schémas à base de daratumumab par rapport aux schémas composés de carfilzomib des points de vue de la survie sans progression (SSP) et de la survie globale (SG) chez les patients atteints de myélome multiple qui ont reçu au moins un traitement. Les conclusions générales de la MAR sont limitées en raison de l'importante incertitude notée dans les estimations, résultat des différences entre les études retenues sur le plan des caractéristiques des patients, notamment en ce qui concerne le nombre de traitements antérieurs. En outre, on ignore en quoi d'autres modificateurs de l'effet du traitement, notamment le nombre de transplantations de cellules souches autologues reçues, influent sur les résultats, faute d'être mentionnés. Bien que la MAR atteste de résultats favorables pour les schémas à base de daratumumab, les limitations et l'absence d'ajustement statistique pour tenir compte des différences entre les études sèment le doute sur l'efficacité comparative des schémas à base de daratumumab et de ceux à base de carfilzomib. Le CEEP convient donc que la prudence s'impose au moment de tirer des conclusions de cette comparaison indirecte.

Population étudiée : population bien équilibrée plus jeune que la normale de patients atteints de myélome multiple

Les deux essais cliniques sont homogènes pour ce qui est des caractéristiques de référence. Les patients devaient avoir reçu au moins un traitement, c'est-à-dire un cycle d'un régime thérapeutique planifié, et présenter des signes documentés de maladie évolutive conformes aux critères de l'International Myeloma Working Group (IMWG). L'âge médian des patients de l'essai CASTOR est de 64 ans dans le groupe recevant le daratumumab et dans le groupe témoin. De même, l'âge médian des patients de l'essai POLLUX est de 65 ans pour les deux groupes. La période

médiane depuis le diagnostic de myélome multiple va de 3,5 à 4 ans pour les deux études. L'indice fonctionnel de la majorité des patients des deux essais, calculé à l'aide de l'Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS), est de 0 ou 1, alors que 4 % à 8 % des patients ont un indice ECOG de 2 dans les essais CASTOR et POLLUX.

Le CEEP a examiné les critères d'admissibilité des essais et constaté des différences mineures dans les critères d'exclusion d'après les profils de toxicité du bortézomib ou du lénalidomide.

Principaux résultats quant à l'efficacité : bénéfique cliniquement significatif pour la survie sans progression

Les résultats clés de l'efficacité dans les essais CASTOR et POLLUX sur lesquels le CEEP a délibéré sont ceux concernant la survie sans progression (SSP). Le Comité observe une amélioration statistiquement et cliniquement significative de la SSP dans les groupes recevant les trithérapies daratumumab-len-dex et daratumumab-bor-dex. L'essai POLLUX en particulier fait état d'une réduction de 63 % du risque de progression de la maladie chez les personnes qui ont reçu la combinaison daratumumab-len-dex comparativement au groupe recevant uniquement la bithérapie len-dex (rapport de risque [RR] de 0,37; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,27 à 0,52; $P < 0,001$). Lors de l'analyse intermédiaire, l'on n'avait pas encore atteint la SSP médiane dans le groupe du daratumumab, alors qu'elle était estimée à 18,4 mois pour les patients ayant reçu uniquement len-dex. Lors de l'analyse intermédiaire prédéterminée, l'essai CASTOR a démontré que l'ajout du daratumumab à bor-dex se traduit par une SSP médiane significativement supérieure par rapport à bor-dex seul (pas estimable à 7,16 mois; RR de 0,39, $P < 0,0001$). Le taux de SSP à 12 mois était de 60,7 % dans le groupe recevant le daratumumab et de 26,9 % dans le groupe témoin. Les données de la survie globale (SG) médiane n'étaient pas connues en raison de la courte période de suivi. Le taux de SG à 12 mois est de 85,5 % pour le groupe traité par daratumumab-bor-dex contre 79,9 % pour le groupe recevant l'association bor-dex dans l'essai CASTOR et de 92,2 % pour le groupe recevant daratumumab-len-dex et de 87,0 % pour le groupe traité par la bithérapie len-dex dans l'essai POLLUX.

Le CEEP constate que les patients ayant reçu len-dex comme traitement de première intention sont admissibles au schéma daratumumab-bor-dex dans le cadre d'un traitement de deuxième intention. Inversement, les patients ayant reçu un schéma thérapeutique à base de bor-dex comme traitement de première intention sont admissibles à un traitement de deuxième intention composé de daratumumab-len-dex. Le Comité relève que d'après les observations du GOC et les résultats favorables des essais CASTOR et POLLUX, les schémas daratumumab-len-dex ou bor-dex représentent les traitements de deuxième intention privilégiés. Il est important de noter que, pour l'instant, il n'existe aucune donnée corroborant l'utilisation des schémas daratumumab-len-dex ou daratumumab-bor-dex comme traitement de première intention du myélome multiple.

Le CEEP souligne également la conclusion du Groupe d'orientation clinique (GOC) du PPEA selon laquelle les décisions thérapeutiques dans la pratique courante actuelle ne sont pas prises en fonction de l'indice fonctionnel uniquement, mais tiennent aussi compte de la possibilité de maîtriser les effets toxiques et de la question de savoir si des facteurs liés au myélome influent sur l'indice fonctionnel du patient. Le Comité appuie donc la conclusion du GOC selon laquelle les patients obtenant un score ECOG PS lié au myélome supérieur à 2, mais potentiellement réversible peuvent bénéficier d'un traitement par le daratumumab en plus de len-dex ou de bor-dex.

Qualité de vie : pour le moins similaire entre les groupes de traitement

Les deux essais ont employé deux critères d'évaluation, à savoir le Quality of Life questionnaire Core Module (QLQ-C30) de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (OERTC) et le questionnaire EuroQol 5-dimensions à 5 choix de réponse (EQ-5D-5L), instrument de mesure générique de l'état de santé. À ce jour, bien que les résultats de ces questionnaires n'aient pas encore été publiés, le demandeur a malgré tout fourni certains résultats préliminaires. Par exemple, l'ajout de daratumumab à bor-dex dans l'essai CASTOR permet de maintenir la qualité de vie des patients. On ne remarque, par contre, aucune différence significative entre les scores moyens de l'état de santé global au fil du temps, sauf à la semaine 24 où l'on constate de meilleurs résultats au sein du groupe recevant l'association daratumumab et bor-dex. Pour ce qui est de l'essai POLLUX, les deux groupes ont noté une amélioration de leur qualité de vie au fil du temps, particulièrement au cours des semaines 40 et 48 où une amélioration statistiquement significative a été observée en faveur du groupe de traitement daratumumab-len-dex. Le CEEP convient donc que les informations disponibles sur la QdV sont en faveur de la trithérapie daratumumab-len-dex ou bor-dex plutôt que len-dex ou bor-dex seuls.

Innocuité : Préoccupations concernant les manifestations hématologiques et les réactions à la perfusion

Après examen du profil de toxicité des associations daratumumab-len-dex et daratumumab-bor-dex, le CEEP constate que les effets secondaires sont généralement maîtrisables. Les événements indésirables de grade 3 ou 4 les plus couramment observés dans le groupe de traitement et le groupe témoin de l'essai CASTOR sont la thrombocytopénie (respectivement 45,3 % et 32,9 %), l'anémie (respectivement 14,4 % et 16,0 %) et la neutropénie (respectivement

12,8 % à 4,2 %). Les événements indésirables de grade 3 ou 4 les plus fréquemment observés dans l'essai POLLUX sont la neutropénie chez 51,9 % des patients recevant le daratumumab et 37,0 % des patients du groupe témoin, l'anémie (respectivement 12,4 % et 19,6 %) et la thrombopénie (respectivement 12,7 % et 13,5 %).

Le CEEP fait remarquer que près de la moitié (45,3 %) des patients recevant le daratumumab dans l'essai CASTOR ont eu une réaction à la perfusion, tous grades confondus. Chez la plupart de ces patients (98,2 %), la réaction se produit dès la première perfusion. Le taux de réactions à la perfusion dans l'essai POLLUX est semblable à celui observé dans l'essai CASTOR, avec 47,7 % des patients recevant le daratumumab qui subissent un événement tous grades confondus. Encore une fois, la plupart de ces réactions (92 %) se produisent à la première perfusion. Le CEEP en conclut donc que les manifestations hématologiques et les réactions liées aux perfusions sont potentiellement préoccupantes chez cette population et nécessitent une surveillance. À noter que, selon la monographie du produit fournie par le fabricant, l'apparition de réactions à la perfusion de grade 1 ou plus détermine le taux de perfusion recommandé pour les perfusions subséquentes de daratumumab et peut donc donner lieu à un allongement de la durée de perfusion durant le cycle de traitement pour les patients qui manifestent des réactions à la première perfusion de daratumumab.

Besoin et fardeau de la maladie : de nouveaux médicaments qui prolongent la survie

Environ 2 700 patients reçoivent un diagnostic de myélome multiple chaque année. L'âge médian au diagnostic est de 69 ans, et la survie dépend du stade, du sous-type et de la cytogénétique. Le taux de survie à cinq ans est estimé à 48,5 %. Malgré des progrès importants réalisés dans les traitements et l'espérance de vie des patients atteints de myélome multiple, cette maladie demeure incurable et les patients feront une rechute après le traitement initial. Bien que le bortézomib ou le lénalidomide soient actuellement les options thérapeutiques classiques dans le cadre du traitement de deuxième intention, la supériorité d'un schéma par rapport à l'autre n'a pas été formellement démontrée. Étant donné que les deux options de traitement de deuxième intention procurent un bénéfice en ce qui concerne la SG, le choix thérapeutique est fonction en grande partie des schémas utilisés lors du traitement de première intention. Le remboursement du carfilzomib en combinaison avec len-dex et/ou avec la dexaméthasone a récemment été recommandé en cas de rechute sur la démonstration d'une prolongation de la SSP et d'une tendance à l'amélioration de la SG. Le CEEP note que les trithérapies daratumumab-len-dex et daratumumab-bor-dex dans le contexte d'un traitement de deuxième intention deviendront des options supplémentaires en cas de récurrence après un premier traitement.

Commentaires des cliniciens inscrits : survie sans progression et effets néfastes maîtrisables des régimes composés de daratumumab

Les cliniciens ayant formulé des commentaires indiquent que les traitements actuels du myélome multiple récidivant ou réfractaire incluent le bortézomib, le lénalidomide, le pomalidomide, le cyclophosphamide et le melphalan. Ils mentionnent également que dans l'ensemble, la trithérapie est supérieure aux thérapies actuellement proposées, car elle se traduit par une nette prolongation de la survie sans progression et probablement par une amélioration de la survie globale. Ils ajoutent que les schémas à base de daratumumab offrent une réponse plus significative, un taux de réponse supérieur et une durée de réponse prolongée et donc, selon toute vraisemblance, seraient susceptibles de se substituer aux bithérapies actuelles. Le CEEP partage l'avis des cliniciens, à savoir que les schémas à base de daratumumab s'accompagnent d'une réponse plus significative, d'un taux de réponse supérieur et d'une durée de réponse prolongée.

En matière de séquence des traitements, les cliniciens préconisent le recours à la trithérapie daratumumab-len-dex en traitement de deuxième intention (et au-delà) chez les patients n'ayant encore jamais reçu de daratumumab, mais qui ont fait une rechute à la suite d'autres traitements. Ils sont d'avis que cette trithérapie serait à même de remplacer la bithérapie à base de len-dex. En ce qui concerne la trithérapie daratumumab-bor-dex, la plupart des cliniciens pensent que cette combinaison doit être utilisée comme traitement de deuxième intention (et au-delà) chez les patients n'ayant encore jamais reçu de daratumumab, mais qui ont fait une rechute à la suite d'autres traitements, et notamment, après une première ou deuxième rechute. Enfin, ils estiment que cette trithérapie pourrait se substituer aux combinaisons à base de bor-dex et aux autres schémas thérapeutiques moins efficaces. Le CEEP a pris note de ces observations et est généralement d'accord avec les cliniciens.

Valeurs et attentes des patients

Valeurs et attentes des patients atteints de myélome multiple : maîtrise des symptômes liés à la maladie et aux traitements

Le CEEP a examiné les commentaires provenant d'un groupe de défense des intérêts des patients. Le groupe indique que les symptômes les plus importants à contrôler sont les infections, suivies des problèmes rénaux, de la mobilité, de

la douleur, de la fatigue, de la neuropathie et de l'essoufflement. Les patients précisent également que ce que leur maladie limite le plus est leur capacité à travailler, suivie de leur capacité à voyager, à faire de l'exercice, à faire du bénévolat, à effectuer les tâches ménagères, à s'acquitter de leurs obligations familiales et à passer du temps avec leur famille.

Les patients accordent de l'importance, par ordre décroissant, au maintien de leur qualité de vie, à la maîtrise ou à la diminution des effets secondaires, à la maîtrise de leur maladie, à l'accès à des traitements efficaces, à la maîtrise des symptômes, à l'obtention ou au maintien de la rémission et à la prolongation de la survie. Les attentes des patients concernant le daratumumab dans les combinaisons médicamenteuses à l'étude sont les suivantes : prolonger la vie, maîtriser la maladie et la rémission. Le CEEP a pris note de ces valeurs et estime que, d'après les résultats des essais CASTOR et POLLUX, le daratumumab en combinaison avec len-dex ou bor-dex s'harmonise avec les valeurs des patients, car il prolonge la survie sans progression et maintient la qualité de vie.

Les aidants indiquent par ailleurs que leur capacité à voyager est l'aspect qui pâtit le plus lorsqu'ils doivent prendre soin d'une personne atteinte d'un myélome. Viennent ensuite la possibilité de faire du bénévolat, passer du temps avec leur famille et leurs amis, se concentrer, s'acquitter de leurs obligations familiales, travailler, faire de l'exercice et effectuer les tâches ménagères.

Valeurs et attentes des patients concernant le traitement : maîtrise de la maladie, rémission, administration et réduction des effets secondaires par rapport aux traitements antérieurs

Parmi les 15 patients qui ont utilisé le daratumumab selon les combinaisons à l'étude, environ la moitié (soit 5 des 11 répondants) déclare que le daratumumab leur permet de maîtriser la maladie et deux indiquent que les effets secondaires sont minimes. Les patients qui subissent des effets secondaires avec le daratumumab signalent la durée de perfusion prolongée, le manque d'appétit, une perte de poids, une diarrhée et une hypertension artérielle après les 2 premières perfusions. La majorité des répondants qui ont reçu le daratumumab selon les combinaisons à l'étude estiment que les effets qu'ils subissent sont « extrêmement tolérables » (45,5 %) ou très tolérables (18,2 %). Sept des onze répondants considèrent leur traitement comme étant efficace, très efficace ou extrêmement efficace, tandis qu'un répondant estime que le traitement n'est pas efficace. Le CEEP a pris note des réponses des patients et, en se basant sur l'évaluation des répondants, estime que le daratumumab s'aligne sur leurs valeurs.

Le Comité a aussi cherché à déterminer si la durée prolongée de perfusion du daratumumab et l'administration intensive représentent un fardeau pour les patients et leurs aidants, en particulier lors des traitements initiaux. Les patients jugent que l'administration du daratumumab est un élément important à prendre en considération. Des 11 patients qui ont répondu aux questions sur leur expérience de l'administration du daratumumab, 3 déclarent que son impact est neutre ou inexistant, 2 déplorent sa durée prolongée ou fastidieuse, et finalement, 2 déclarent qu'elle n'a aucun effet tandis que 2 autres estiment qu'elle a un impact positif. Après réexamen, le CEEP constate que la plupart des patients tolèrent le calendrier d'administration du daratumumab, tandis que certains d'entre eux, bien qu'ils trouvent l'administration longue ou fastidieuse, pensent qu'elle vaut la peine d'être tolérée. Toutefois, le Comité souligne que le calendrier d'administration est une considération importante pour le système de santé, étant donné que les ressources utilisées sont importantes. Le CEEP prend également note du fait que les patients espèrent une mise en œuvre rapide de la recommandation.

Évaluation économique

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

Le Groupe d'orientation économique (GOE) du PPEA a évalué une analyse cout/efficacité et une analyse cout/utilité du schéma daratumumab-len-dex comparativement à la bithérapie len-dex et du schéma daratumumab-bor-dex comparativement à la bithérapie bor-dex chez les patients atteints de myélome multiple récidivant qui ont déjà reçu au moins un traitement.

Fondement du modèle économique : données cliniques et de cout

Les couts pris en compte dans l'analyse concernent : l'acquisition des médicaments, l'administration médicamenteuse, les soins de suivi habituels (avant et après la progression de la maladie), les traitements ultérieurs, la prise en charge des événements indésirables, les soins palliatifs et le gaspillage de médicaments.

Les effets cliniques pris en compte dans l'analyse sont fondés sur les estimations de la SSP et de la SG issues des essais CASTOR et POLLUX. En outre, d'autres estimations des effets cliniques ont été considérées, notamment la durée du traitement, la durée des traitements ultérieurs et les effets indésirables du traitement.

Couts liés au médicament : combinaisons médicamenteuses couteuses

Au prix affiché, le daratumumab revient à 598,02 \$ par flacon de 100 mg et à 2 392,08 \$ par flacon de 400 mg. La posologie du daratumumab diffère selon le régime. Pour le régime daratumumab plus len-dex, le daratumumab est administré par voie intraveineuse à raison de 16 mg/kg par semaine pendant huit semaines (cycles 1 et 2), puis toutes les deux semaines pendant 16 semaines (cycles 3 à 6), puis, toutes les quatre semaines. Pour le régime daratumumab plus bor-dex, le daratumumab est administré par voie intraveineuse à raison de 16 mg/kg par semaine (jours 1, 8 et 15) au cours des cycles 1 à 3, puis toutes les trois semaines au cours des cycles 4 à 8, puis toutes les quatre semaines.

- Dans l'essai POLLUX, le daratumumab coûte 956,83 \$ par jour et 26 791,30 \$ par cycle de 28 jours pour les cycles 1 et 2. Pour les cycles 3 à 6, le coût du daratumumab s'élève à 478,42 \$ par jour et à 13 395,65 \$ par cycle de 28 jours et, pour les autres cycles, à 239,21 \$ par jour et à 6 697,82 \$ par cycle de 28 jours.
- Dans l'essai CASTOR, le daratumumab coûte 956,83 \$ par jour et 26 791,30 \$ par cycle de 28 jours pour les cycles 1 à 3. Pour les cycles de 4 à 8, il revient à 318,94 \$ par jour et à 8 930,43 \$ par cycle de 28 jours. Pour chaque cycle additionnel, son coût s'élève à 239,21 \$ par jour et à 6 697,82 \$ par cycle de 28 jours.

En se basant sur le prix affiché du médicament générique, le bortézomib coûte 1 402,42 \$ par flacon de 3,5 mg. À la dose recommandée de 1,3 mg/m² aux jours 1, 4, 8 et 11 de chaque cycle de 21 jours, le bortézomib revient à 168,67 \$ par jour et à 4 722,82 \$ par cycle de 28 jours.

Au prix affiché, le lénalidomide coûte 340,00 \$ par gélule de 5 mg, 361,00 \$ par gélule de 10 mg, 382,00 \$ par gélule de 15 mg, 403,00 \$ par gélule de 20 mg et 424,00 \$ par gélule de 25 mg. À la dose recommandée de 25 mg par voie orale aux jours 1 à 21 par cycle de 28 jours, le lénalidomide revient à 318,00 \$ par jour et à 8 904,00 \$ par cycle de 28 jours.

Au prix affiché, la dexaméthasone par voie orale coûte 3,00 \$ par 40 mg. À la dose recommandée de 40 mg par jour aux jours 1, 8, 15 et 22 d'un cycle de 28 jours, la dexaméthasone revient à 0,44 \$ par jour et à 12,18 \$ par cycle de 28 jours.

Au prix affiché, le carfilzomib coûte 1 533,33 \$ par flacon à usage unique de 60 mg.

- Pour le cycle 1, à la dose initiale recommandée de 20 mg/m² aux jours 1 et 2 et à une dose cible de 27 mg/m² par la suite (jours 8, 9, 15 et 16), le carfilzomib revient à 229,63 \$ par jour et à 6 429,76 \$ par cycle de 28 jours. Si l'on prend en compte le gaspillage, le carfilzomib revient à 273,81 \$ par jour et à 7 666,65 \$ par cycle de 28 jours.
- Pour les cycles 2 à 12, à la posologie recommandée de 27 mg/m² aux jours 1, 2, 8, 9, 15 et 16, le carfilzomib revient à 251,36 \$ par jour et à 7 037,98 \$ par cycle de 28 jours. Si l'on prend en compte le gaspillage, le carfilzomib revient à 273,81 \$ par jour et à 7 666,65 \$ par cycle de 28 jours.
- Pour les cycles 13 à 18, à la posologie recommandée de 27 mg/m² aux jours 1, 2, 15 et 16, le carfilzomib coûte 167,57 \$ par jour et 4 691,99 \$ par cycle de 28 jours. Si l'on prend en compte le gaspillage, le carfilzomib revient à 219,05 \$ par jour et à 6 133,32 \$ par cycle de 28 jours.

Le CEEP a examiné le coût du daratumumab et souligne que les administrations devront tenir compte de l'impact budgétaire lors de la mise à disposition de ce médicament. Il fait d'autre part remarquer que le daratumumab est en association avec deux schémas déjà onéreux et estime qu'une réduction substantielle du prix du daratumumab est nécessaire pour gérer l'impact budgétaire. Le CEEP note aussi que le coût du daratumumab a davantage de répercussions dans les premiers cycles d'utilisation et, par conséquent, de nouveaux accords de prix entre les provinces et les fabricants pourraient contribuer à surmonter les barrières budgétaires de la mise en œuvre de l'utilisation du daratumumab dans l'ensemble des provinces et des territoires. Après avoir examiné les commentaires soumis par le groupe de défense des intérêts des patients, le GOE constate qu'étant donné que le daratumumab fait partie d'une trithérapie, modifier le prix de l'un ou l'autre des médicaments utilisés avec lui aurait un impact sur le RCED étant donné que ces médicaments sont utilisés dans les deux schémas contenant du daratumumab et ceux n'en contenant pas, mais que la durée du traitement pour chaque médicament diffère entre ces schémas. Par exemple, une réduction du prix du lénalidomide diminuerait le RCED.

Effet clinique estimatif : durée du traitement et bénéfice après la progression de la maladie

Le CEEP discute des nombreuses analyses du GOE portant sur les facteurs influant sur divers paramètres cliniques importants. Il a délibéré sur la durée de l'effet du traitement proposé par le demandeur et sur celle, plus courte, analysée par le GOE. Le Comité souscrit à l'avis du GOE selon lequel la durée de l'effet de traitement présentée par le demandeur n'est pas plausible, et appuie l'analyse du GOE étudiant la réduction de l'effet du traitement à quatre ans.

En outre, compte tenu de l'absence de justification clinique pour soutenir la présence d'un bénéfice après la progression de la maladie dans le groupe de patients recevant le daratumumab des essais et de l'incertitude

concernant le bénéfice relatif continu du daratumumab au-delà de la période de l'essai, le CEEP partage l'idée du GOE de fixer la durée de l'effet du traitement à 94 mois de préférence à la durée prévue au scénario de référence présenté, ce qui illustre l'absence de gain supplémentaire au-delà de la progression de la maladie. Au réexamen de la recommandation initiale, le CEEP a examiné les commentaires du demandeur contestant l'observation voulant que le RCED se situe plus proche de la limite supérieure de l'intervalle. Le Comité remarque que le demandeur estime que les bénéfices au-delà de la progression dans le modèle économique sont corroborés par les preuves issues d'une métaanalyse mentionnée par Felix et coll., 2013, et qui englobe plusieurs essais randomisés et non randomisés menés auprès de patients atteints de myélome multiple. En réponse, l'équipe d'examen a effectué une évaluation critique de l'étude de Felix et coll. aux fins de considération par le CEEP. Bien que l'étude de Felix et coll. illustre la valeur potentielle des résultats des événements temporels (c.-à-d. délai de la progression, SSP et survie sans événement) dans la prévision de la SG chez les patients atteints de myélome multiple, le Comité constate qu'aucun essai portant sur le daratumumab ne figure dans l'analyse. En raison du mécanisme d'action du daratumumab différent de celui des autres médicaments, l'incertitude règne quant à savoir si l'on peut appliquer les résultats rapportés, qui ont trait à d'autres médicaments, aux patients qui ont reçu le daratumumab. Par ailleurs, le Comité remarque également que la majorité des patients des essais couverts par la métaanalyse sont atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué ou jamais traité (67,6 %), ce qui entrave davantage la généralisation des résultats. L'équipe d'examen note, en outre, que l'analyse se fonde sur des données agrégées des essais alors que si elle était fondée sur les données individuelles de chaque patient, la démonstration d'une amélioration des résultats des événements temporels permettant de prévoir une prolongation de la SG chez chacun des patients serait plus fiable. En outre, le CEEP note que la métaanalyse a considéré chaque groupe de patients des essais comme une observation indépendante, traitant ainsi les groupes répartis aléatoirement dans les essais contrôlés randomisés retenus comme des événements indépendants plutôt que de conserver les comparaisons aléatoires inhérentes à chaque ECR. Le Comité estime que conserver les comparaisons aléatoires fournirait des preuves plus solides de la capacité prévisionnelle des résultats des événements temporels pour la SG indépendamment du traitement reçu. Le CEEP conclut donc que les résultats se rapportant aux patients atteints de myélome multiple récurrent/réfractaire qui reçoivent le daratumumab dont font état Felix et coll. sont très incertains. Il suggère également que réduire l'effet du traitement à quatre ans est raisonnable compte tenu de ce que l'on sait sur l'histoire naturelle du daratumumab.

Le CEEP prend également note des préoccupations du GOE concernant la forme de la courbe de survie globale pour le daratumumab-len-dex qui ne reflète pas la survie globale observée en pratique clinique. Le Comité approuve l'approche du GOE de modifier la forme de la courbe en réduisant l'effet du traitement à deux ans de façon à correspondre davantage à la survie des patients observée dans la pratique clinique.

Rapport cout/efficacité estimatif : non rentable selon les estimations du Groupe d'orientation économique

En se fondant sur les estimations de l'évaluation économique et sur celles issues de l'analyse du GOE, le CEEP a délibéré sur la rentabilité de la trithérapie daratumumab-len-dex comparativement à la bithérapie len-dex et de la trithérapie daratumumab-bor-dex par rapport à la bithérapie bor-dex. Le GOE souligne plusieurs incertitudes. La durée de l'effet du traitement est le catalyseur le plus important du cout et de l'effet dans le modèle. Le GOE constate que, d'après les observations du GOC, il est peu probable que l'effet du traitement dure 30 ans et envisage de réduire l'effet du traitement à quatre ans, ce qui correspond au terme de la période de suivi des essais. Par conséquent, cela conduit à une augmentation significative du rapport cout/efficacité différentiel (RCED). Le CEEP appuie la nouvelle analyse du GOC selon laquelle la durée de l'effet du traitement est susceptible d'être inférieure à 30 ans et fait remarquer que le RCED se situerait alors plus proche de la limite supérieure des estimations du GOC, à savoir 594 144 \$ par année de vie ajustée en fonction de la qualité (VAQ) pour le schéma daratumumab-len-dex et 195 399 \$ par VAQ pour le schéma daratumumab-bor-dex.

Le GOE estime également que la modélisation des courbes de survie globale et des bénéfices après la progression de la maladie ne correspond pas à ce qui est observé en milieu clinique. Dans sa nouvelle analyse, le GOE a réduit l'effet du traitement sur la SG à deux ans, et afin de ne montrer aucun bénéfice additionnel dans l'état du patient après la progression, la durée de l'effet du traitement a été ramenée de 30 à 8 ans. Le CEEP arrive donc à la conclusion qu'en raison de l'incertitude quant à la durée de l'effet du traitement, et du cout élevé du daratumumab, le daratumumab plus len-dex ou plus bor-dex ne peut pas être considéré comme étant rentable.

Faisabilité de l'adoption

Aspects à prendre en considération dans la mise en œuvre et impact budgétaire : utilisation des ressources liées à l'administration médicamenteuse et cout de renoncement

Le CEEP a examiné la faisabilité de la mise en œuvre d'une recommandation de financement du daratumumab associé à len-dex ou à bor-dex. Il remarque que la population susceptible d'être admissible à un traitement avec daratumumab plus len-dex ou bor-dex est importante.

Le Comité a discuté des différents obstacles à l'accessibilité au daratumumab pour les patients. Étant donné qu'il s'agit d'une thérapie intraveineuse, il est possible que les patients aient à se déplacer vers une clinique ou un hôpital pour suivre leur traitement. Les durées de perfusion potentiellement longues adaptées au patient peuvent exiger plusieurs rendez-vous hebdomadaires à la clinique ou à l'hôpital. En raison des heures d'ouverture limitées de nombreuses cliniques ambulatoires (c.-à-d. 8 à 10 heures pendant la journée), le traitement des patients nécessitant des durées prolongées de perfusion devra sans doute être échelonné sur deux ou trois jours pour qu'ils puissent recevoir leurs perfusions de daratumumab et médicaments de soutien. Le CEEP prend également note que le calendrier d'administration fréquente et le schéma posologique complexe des trithérapies daratumumab-len-dex ou daratumumab-bor-dex posent des défis majeurs pour la planification des séances de chimiothérapie et des défis potentiels pour certains patients devant se déplacer pour recevoir leur traitement. En outre, les schémas à base de daratumumab se traduiraient par une charge de travail supplémentaire pour le personnel en pharmacie, en soins infirmiers et en salle de chimiothérapie pour préparer et administrer le daratumumab aux patients.

Le CEEP arrive à la conclusion que l'impact budgétaire du daratumumab sera, selon toute vraisemblance, considérable en raison de son coût élevé, des coûts d'utilisation des ressources et de la poursuite du traitement jusqu'à la progression de la maladie. Le Comité a également porté son attention sur le coût de renonciation majeur associé au daratumumab en raison de l'impact budgétaire potentiellement très élevé, de l'utilisation accrue des ressources en raison de la longue durée de perfusion adaptée au patient, des rendez-vous à la clinique plus fréquents, de l'impact considérable sur l'offre de séances de chimiothérapie systémique ainsi que les besoins supplémentaires en personnel de pharmacie et infirmier pour préparer, administrer et surveiller les perfusions de daratumumab nécessaires. Par conséquent, il fait remarquer que l'administration du daratumumab nécessite des ressources colossales et que les administrations devront tenir compte des coûts supplémentaires pour le système de santé, nécessaires à l'adoption du daratumumab en raison des ressources substantielles liées à la préparation et à l'administration du médicament et à la surveillance du traitement.

Le CEEP a discuté de l'utilisation séquentielle de la trithérapie daratumumab-len-dex ou daratumumab-bor-dex chez les patients dont la maladie a progressé après un traitement par le lénalidomide ou le bortézomib. Il constate que les patients dont la maladie évolue en dépit d'un traitement par le lénalidomide pourraient recevoir le régime daratumumab-bor-dex et que les patients dont la maladie progresse en dépit d'un traitement par le bortézomib pourraient recevoir le régime daratumumab-len-dex. Le Comité ne peut pas se prononcer sur les patients qui sont réfractaires au lénalidomide ou au bortézomib, car ces derniers étaient exclus des essais POLLUX et CASTOR, respectivement. Le CEEP fait également remarquer que l'on ne connaît pas encore la séquence optimale des schémas composés de daratumumab par rapport aux schémas à base de carfilzomib. Il n'est donc pas en mesure de faire une recommandation probante sur ce sujet. Cependant, il juge nécessaire que les provinces résolvent ce problème lors de la mise en place du remboursement du daratumumab et utile qu'elles adoptent une approche commune. Le CEEP prend note des observations du GOC sur la séquence des traitements établie selon les traitements antérieurs, les réponses thérapeutiques antérieures, la durée de la réponse, les effets secondaires, les facteurs inhérents à chaque patient et à la maladie et l'accès aux médicaments. Le Comité reconnaît que ces facteurs sont importants dans la détermination de la séquence optimale du traitement chez les patients atteints de myélome multiple qui ont reçu au moins un traitement.

Le CEEP fait remarquer que, puisque le daratumumab interfère avec les tests de compatibilité sanguine, il est nécessaire de procéder à un phénotypage des globules rouges (ou génotypage) avant d'entreprendre un traitement avec le daratumumab. Le génotypage est effectué par la Société canadienne du sang dans la plupart des cas et si l'on considère le nombre de patients qui pourraient être admissibles aux schémas à base de daratumumab, cela exigera un surcroît de ressources important. Il est souhaitable que les administrations se mettent en rapport avec la Société canadienne du sang avant la mise en œuvre du remboursement du médicament afin d'en relever les obstacles éventuels.

Renseignements sur le médicament et la maladie

Médicament	<ul style="list-style-type: none"> • Anticorps monoclonal humain de type IgG1κ qui cible la protéine CD38. • La dose recommandée, examinée par le CEEP, est de 16 mg/kg, administrée en perfusion intraveineuse comme suit : <ul style="list-style-type: none"> • dans la trithérapie daratumumab-len-dex, le daratumumab est administré par voie intraveineuse à raison de 16 mg/kg par semaine pendant 8 semaines (cycles 1 à 2), puis toutes les 2 semaines pendant 16 semaines (cycles 3 à 6), puis toutes les 4 semaines; • dans la trithérapie daratumumab-bor-dex, le daratumumab est administré par voie intraveineuse à raison de 16 mg/kg par semaine (jours 1, 8 et 15) au cours des cycles 1 à 3, puis toutes les 3 semaines lors des cycles 4 à 8, puis toutes les 4 semaines.
Cancer	<ul style="list-style-type: none"> • Myélome multiple récidivant ou réfractaire à au moins un traitement antérieur
Faits et chiffres sur la maladie	<ul style="list-style-type: none"> • En 2016, l'on a dénombré au Canada, selon les estimations, 2 700 nouveaux cas de myélome multiple et 1 450 décès causés par cette maladie. • Malgré des progrès majeurs, la maladie demeure incurable.
Traitement de référence actuel	<ul style="list-style-type: none"> • Traitement à base de bortézomib (bortézomib plus dexaméthasone; cyclophosphamide plus bortézomib plus dexaméthasone [CyBorD]). • Lénalidomide plus dexaméthasone. • Carfilzomib plus lénalidomide plus dexaméthasone (traitement pour lequel le CEEP a émis récemment une recommandation de remboursement). • Carfilzomib plus dexaméthasone (traitement pour lequel le CEEP a émis récemment une recommandation de remboursement).
Limite du traitement actuel	<ul style="list-style-type: none"> • Espérance de vie limitée avec les traitements actuels. • Il existe un besoin continu de nouveaux traitements susceptibles de prolonger l'espérance de vie.

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 :

Membres du Comité au moment des délibérations sur la recommandation initiale

D^{re} Maureen Trudeau, oncologue (présidente)
 D^r Paul Hoskins, oncologue (vice-président)
 D^r Scott Berry, oncologue
 D^r Kelvin Chan, oncologue
 D^r Matthew Cheung, oncologue
 D^r Craig Earle, oncologue
 D^r Allan Grill, médecin de famille
 Don Husereau, économiste de la santé

D^r Anil Abraham Joy, oncologue
 Karen MacCurdy Thompson, pharmacienne
 Valérie McDonald, patiente suppléante
 Carole McMahan, patiente
 D^{re} Catherine Moltzan, oncologue
 Jo Nanson, patiente
 D^{re} Marianne Taylor, oncologue
 Danica Wasney, pharmacienne

Tous les membres ont participé aux délibérations et au vote sur la recommandation initiale, sauf :

- D^r Allan Grill, D^r Scott Berry et Don Husereau qui n'étaient pas présents à la réunion.
- Carole McMahan, qui n'a pas voté en raison de son rôle de patiente suppléante.

Membres du Comité au moment des délibérations sur la recommandation finale

D^{re} Maureen Trudeau, oncologue (présidente)
D^r Paul Hoskins, oncologue (vice-président)
D^r Scott Berry, oncologue
D^r Kelvin Chan, oncologue
Lauren (Flay) Charbonneau, pharmacienne
D^r Matthew Cheung, oncologue
D^r Craig Earle, oncologue
D^r Allan Grill, médecin de famille

Don Husereau, économiste de la santé
D^r Anil Abraham Joy, oncologue
Karen MacCurdy Thompson, pharmacienne
Valérie McDonald, patiente suppléante
Carole McMahon, patiente
D^{re} Catherine Moltzan, oncologue
Jo Nanson, patiente
D^{re} Marianne Taylor, oncologue

Tous les membres ont participé aux délibérations et au vote sur la recommandation finale, sauf :

- D^r Allan Grill, D^{re} Marianne Taylor et D^r Paul Hoskins qui étaient absents à la réunion.
- Valerie McDonald qui n'a pas voté en raison de son rôle de patiente suppléante.

Conflits d'intérêts

Les membres du CEEP 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 PPEA 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. Pour ce qui est de l'examen du daratumumab (Darzalex) dans le traitement du myélome multiple, six membres sont en conflit d'intérêts réel, potentiel ou perçu, et en vertu des *Lignes directrices sur les conflits d'intérêts dans le cadre du PPEA*, aucun de ces membres 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.

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).

