

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Asciminib (Scemblix)

Indication : Dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique avec chromosome Philadelphie en phase chronique chez l'adulte ayant reçu au moins deux traitements par des inhibiteurs de tyrosine kinase.

Promoteur : Novartis Pharma Canada

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions.

ISSN : 2563-6596

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS – l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé – n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires ni de tout fournisseur d'information tiers.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la Loi sur le droit d'auteur du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document est autorisée à des fins non commerciales seulement pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux lignes directrices sur la confidentialité relatives aux examens en vue du remboursement d'un médicament à l'ACMTS.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement de Scemblix?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Scemblix dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC) avec chromosome Philadelphie (Ph+), sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Scemblix ne doit être remboursé que dans le traitement de la LMC Ph+ en phase chronique, chez les adultes qui ont connu un échec de traitement ou présenté une intolérance à au moins deux inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK), en l'absence de détection des mutations T315I ou V299L.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Scemblix ne devrait être remboursé que s'il est prescrit par des cliniciens possédant une expertise et une expérience du traitement de la LMC et si son coût est réduit.

Pourquoi l'ACMTS formule-t-elle cette recommandation?

- Selon les données probantes issues d'un essai clinique, Scemblix entraîne de meilleurs taux de réponse moléculaire majeure (RMM) que le bosutinib, ce qui est indicateur d'une survie à long terme.
- Scemblix répond aux besoins des patients en matière d'amélioration de la survie et de maintien ou d'amélioration de la qualité de vie liée à la santé, tout en ayant moins d'effets secondaires que les autres traitements disponibles.
- À la lumière de l'évaluation menée par l'ACMTS sur les données d'économie de la santé, Scemblix ne représente pas une bonne valeur pour le système de santé au prix courant accessible au public. Une réduction de prix est donc nécessaire.
- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, Scemblix devrait coûter aux régimes d'assurance médicaments publics environ 13,3 millions de dollars sur les trois prochaines années.

Autres renseignements

Qu'est-ce que la leucémie myéloïde chronique?

La LMC est un cancer de la moelle osseuse et des cellules sanguines souvent causé par une anomalie chromosomique connue sous le nom de chromosome Philadelphie. Au Canada en 2018, le taux d'incidence de la LMC était de 2,0 pour 100 000 personnes.

Besoins non comblés en contexte de leucémie myéloïde chronique

Certains patients sont contraints d'arrêter de prendre un ITK à cause des effets secondaires du traitement ou du fait que la maladie n'y répond plus. Cela se produit chez environ un patient sur trois en contexte de première intention. Il existe actuellement peu d'options thérapeutiques destinées aux patients qui ont reçu deux ITK ou plus, et l'une de ces options (le ponatinib) s'accompagne d'importants problèmes d'innocuité.

Combien coûte Scemblix?

Au prix courant accessible au public, le traitement par Scemblix devrait coûter environ 170 \$ par jour (soit 62 092 \$ par année).

Recommandation

Le Comité d'experts en examen (CEEP) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS recommande le remboursement de l'asciminib dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC) avec chromosome Philadelphie (Ph+) en phase chronique chez les adultes qui ont reçu au moins deux inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK), sous réserve des conditions énoncées au [tableau 1](#).

Justification

Selon les données probantes issues d'un essai clinique randomisé (ECR), l'asciminib procure un bénéfice clinique supplémentaire chez les patients atteints d'une LMC Ph+ en phase chronique qui ont déjà reçu au moins deux ITK. D'après l'essai ASCSEMBL (N = 233), par comparaison au bosutinib, un traitement par l'asciminib de 24 semaines est associé à une amélioration statistiquement significative et d'importance clinique de la réponse moléculaire majeure (RMM). Le taux de RMM à la 24^e semaine, qui est le critère d'évaluation principal de l'essai, est en effet de 25,48 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 18,87 % à 33,04 %) dans le groupe de l'asciminib, et de 13,16 % (IC à 95 % de 6,49 % à 22,87 %) dans le groupe du bosutinib, avec une différence de 12,24 % (IC à 95 % de 2,19 % à 22,30 %; $p = 0,029$). Les taux de RMM à la 48^e semaine et de réponse cytogénétique complète (RCC) à la 24^e et la 48^e semaine appuient les résultats obtenus pour le critère d'évaluation principal. Malgré l'état fragmentaire des résultats de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG) aux dates limites de collecte des données, le CEEP mentionne qu'avec les ITK actuellement accessibles, une meilleure RMM est associée à une amélioration de la survie à long terme. Les résultats obtenus portent à croire que, comparativement au bosutinib, le traitement par l'asciminib pourrait améliorer la qualité de vie liée à la santé (QVLS). Cependant, aucune conclusion n'a pu être formulée quant à la QVLS, puisque le score à l'échelle visuelle analogique EQ-VAS n'était qu'un critère exploratoire de l'essai ASCSEMBL, et que son évaluation pourrait être biaisée en raison de la nature ouverte de l'essai et de données manquantes lors des évaluations en cours d'essai. Malgré ces limites, les résultats semblent indiquer que la QVLS se maintient ou s'améliore au fil du temps avec l'asciminib. Selon les profils d'innocuité de ces deux produits, l'asciminib semble mieux toléré que le bosutinib : en effet, 21,1 % des patients du groupe du bosutinib ont cessé le traitement à cause d'un événement indésirable (EI), contre 5,8 % des patients du groupe de l'asciminib. Étant donné l'ensemble des données probantes, le CEEP conclut que l'asciminib répond mieux à certains des besoins exprimés par les patients que le bosutinib, puisqu'il améliore le taux de RMM, qu'il pourrait maintenir ou améliorer la QVLS et qu'il entraîne peu d'effets secondaires.

Si l'on se fie au prix soumis par le promoteur pour l'asciminib et aux prix accessibles au public pour les autres médicaments, le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) de l'asciminib est de 207 406 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée comparativement au bosutinib. Ainsi, l'asciminib n'est pas rentable au seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée chez les adultes atteints de LMC en phase chronique qui ont déjà reçu au moins deux ITK. Une réduction du prix d'au moins 26 % est nécessaire afin que le traitement soit considéré comme rentable à ce seuil.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Amorce du traitement		
1. Le traitement par l'asciminib n'est remboursé que chez les adultes atteints de LMC Ph+ en phase chronique qui ont connu un échec de traitement ou présenté une intolérance à au moins deux ITK.	Selon les données probantes de l'essai ASCEMBL, l'asciminib procure un bénéfice clinique chez ces patients.	L'intolérance aux traitements antérieurs par des ITK doit être évaluée par le médecin traitant, conformément aux recommandations 2020 du réseau ELN.
2. Les patients ne correspondent pas à l'un des cas de figure suivants : 2.1. LMC en PA ou en PB; 2.2. Présence documentée des mutations T315I ou V299L lors de toute évaluation antérieure.	Aucune donnée probante n'appuie un bénéfice de l'asciminib chez les patients présentant ces caractéristiques, puisqu'ils ont été exclus de l'essai ASCEMBL.	—
Renouveau		
3. Le renouvellement de l'asciminib repose sur les critères suivants : 3.1. la réponse hématologique, cytogénétique (en cas de ponction de moelle osseuse) et moléculaire selon une évaluation par PCR en temps réel entre 3 et 6 mois après l'amorce du traitement; 3.2. la formule sanguine complète et la réponse moléculaire évaluées par PCR en temps réel tous les 3 à 6 mois par la suite; 3.3. des effets toxiques acceptables selon le patient et le clinicien.	La réponse moléculaire des patients de l'essai ASCEMBL a été évaluée toutes les 12 semaines après l'obtention des résultats du critère principal d'évaluation de l'efficacité à la 24 ^e semaine. Selon les cliniciens experts, en pratique clinique, les patients font aussi l'objet d'une évaluation toutes les 12 semaines.	Le CEEP partage l'avis des cliniciens experts quant à la pertinence de l'utilisation des recommandations 2020 du réseau ELN en matière d'échec du traitement chez cette population de patients. Il estime cependant qu'il convient de laisser à la discrétion du médecin traitant et du patient le choix de poursuivre le traitement ou non.
Ordonnance		
4. Le traitement est prescrit par des cliniciens possédant une expertise et de l'expérience dans le traitement de la LMC.	Cette condition vise à ce que les effets indésirables soient pris en charge rapidement de façon optimale.	—
5. L'asciminib est prescrit à une dose de 40 mg deux fois par jour ou de 80 mg une fois par jour.	Bien que l'essai ASCEMBL n'ait porté que sur la dose de 40 mg d'asciminib deux fois par jour, le CEEP, à l'instar des cliniciens experts, estime qu'il est possible d'utiliser les deux doses autorisées par Santé Canada (soit 40 mg deux fois par jour ou 80 mg une fois par jour).	—

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Prix		
6. Le prix est réduit.	Comparativement au bosutinib, le RCED de l'asciminib est de 207 406 \$ l'AVAQ gagnée. Une réduction de prix d'au moins 26 % est nécessaire pour que le RCED passe sous la barre des 50 000 \$ l'AVAQ gagnée.	—
Faisabilité de l'adoption		
7. Il faut se pencher sur la faisabilité de l'adoption de l'asciminib.	Au prix indiqué, il faut se pencher sur l'ampleur de l'incertitude de l'impact budgétaire pour assurer la faisabilité de l'adoption, étant donné la différence entre l'estimation du promoteur et celle de l'ACMTS.	—

CEEP = Comité d'experts en examen du PPEA de l'ACMTS; ELN = European LeukemiaNet; ITK = inhibiteur de tyrosine kinase; LMC = leucémie myéloïde chronique; PA = phase accélérée; PB = phase blastique; PCR = amplification en chaîne par polymérase; Ph+ = présence du chromosome Philadelphie

Points de discussion

- Le manque de données à long terme est l'une des principales limites des résultats de l'essai ASCEMBL. L'essai est en cours; le taux de RMM obtenu à la 96^e semaine sera évalué à une date ultérieure, ce qui fournira des renseignements complémentaires sur la durée de la réponse au traitement par l'asciminib.
- Le CEEP reconnaît que la RMM est un critère d'évaluation de remplacement de la survie à long terme bien établi ainsi qu'un marqueur de la réponse au traitement, utilisé pour surveiller la maîtrise de la maladie en pratique clinique.
- On ne sait pas comment l'efficacité et l'innocuité de l'asciminib se comparent à celles de produits pertinents autres que le bosutinib en raison des limites importantes des comparaisons de traitements indirectes (CTI) entre l'asciminib et le ponatinib, le dasatinib et le nilotinib. Les trois comparaisons indirectes ajustées par appariement (MAIC pour *matched-adjusted indirect comparison*) sans comparateur commun comportent un risque de biais important lié à des facteurs parasites résiduels, et la taille réelle des échantillons utilisés pour effectuer les comparaisons est très petite.
- Les patients ayant déjà reçu des ITK accordent de l'importance à la réduction des effets secondaires. D'après les données probantes issues de l'essai ASCEMBL et les observations des patients, l'asciminib semble avoir un profil d'innocuité plus tolérable.
- Les patients qui ont déjà reçu deux ITK et qui présentent des facteurs de risques cardiovasculaires pourraient ne pas être admissibles à un traitement par le ponatinib. Dans une telle situation, l'asciminib représente une nouvelle option thérapeutique.
- Même si le bosutinib ne figure pas parmi les deux ITK reçus par les patients participant à l'essai ASCEMBL, le CEEP partage l'avis des cliniciens experts et estime que l'asciminib devrait être efficace chez les patients qui ont connu un échec de traitement ou présenté une intolérance à au moins deux ITK, incluant le bosutinib, en raison des similitudes entre les modes d'action du bosutinib et des ITK autres que l'asciminib. Par conséquent, il faudrait envisager le remboursement de l'asciminib chez les patients qui ont reçu le bosutinib comme ITK antérieur.

- L'analyse cout-utilité soumise par le promoteur porte à croire que le remboursement de l'asciminib entraînerait des économies par rapport au bosutinib, en raison du cout plus faible des traitements ultérieurs (en particulier le ponatinib). Cette supposition se fonde sur une hypothèse au sujet de la posologie du ponatinib (fréquence d'utilisation d'une dose quotidienne de 45 mg par rapport à une dose quotidienne de 15 mg) qui n'est confirmée par aucune des sources publiées dans la littérature ni par aucun des experts consultés par l'ACMTS. Le rapport cout/efficacité de l'asciminib dépend fortement des hypothèses formulées au sujet des traitements ultérieurs.

Contexte

La LMC est une affection clonale des cellules souches médullaires qui entraîne une prolifération incontrôlée des précurseurs myéloïdes et une production excessive de neutrophiles, d'éosinophiles et de basophiles dans la moelle osseuse. Les cellules sanguines et médullaires des patients atteints de LMC possèdent habituellement une anomalie chromosomique caractéristique appelée chromosome Philadelphie (Ph), résultant d'une translocation réciproque entre les chromosomes 9 et 22. La protéine codée par le gène *BCR-ABL* issu de cette translocation est une tyrosine kinase constitutivement active, qui entraîne l'activation permanente d'autres protéines régulatrices du cycle cellulaire ainsi qu'une prolifération médullaire effrénée. Au Canada hors Québec, en 2018, l'incidence de la LMC tous âges et sexes confondus est de 510 cas en 2011 à 585 cas en 2018, ce qui correspond à un taux d'incidence de 2,0 pour 100 000 personnes.

Au moment du diagnostic, la LMC est en phase chronique chez la majorité des patients (soit > 95 %). Environ le tiers des patients traités par un ITK de première génération abandonnent le traitement soit à cause d'une intolérance aux effets secondaires, soit en raison de l'apparition d'une résistance au médicament entraînant une diminution de la réponse au traitement. Le dasatinib, le nilotinib et le bosutinib, des ITK de deuxième génération, possèdent un spectre bien plus étroit de mutations de résistance, mais ils sont tous trois sensibles à la mutation T315I. Le ponatinib est un ITK de troisième génération actif contre la version sauvage et la version mutée du gène *BCR-ABL*; ce produit s'accompagne cependant d'effets toxiques graves comprenant notamment des événements cardiovasculaires, cérébrovasculaires et vasculaires périphériques.

Santé Canada a autorisé l'asciminib dans le traitement des adultes atteints de LMC Ph+ en phase chronique qui ont reçu au moins deux ITK. L'asciminib est un inhibiteur puissant de l'activité tyrosine kinase de la protéine ABL/BCR-ABL1 au mode d'action novateur. Il est offert en comprimés de 20 mg et de 40 mg qui s'administrent par voie orale, et la posologie recommandée dans la monographie du produit est de 80 mg une fois par jour ou de 40 mg deux fois par jour.

Sources d'information utilisées par le Comité

Pour formuler sa recommandation, le Comité s'est penché sur les renseignements ci-dessous :

- l'analyse d'un ECR de phase III mené chez des patients atteints d'une LMC Ph+ en phase chronique qui ont déjà reçu au moins deux ITK;
- l'analyse d'une étude de phase I menée en mode ouvert chez des patients atteints d'une LMC Ph+ en phase chronique qui ont déjà reçu au moins deux ITK;
- l'analyse d'un compte-rendu de CTI soumis par le promoteur qui compare l'asciminib à d'autres traitements utilisés chez les patients atteints de LMC en phase chronique qui ont déjà reçu au moins deux ITK;
- les points de vue des patients, recueillis par deux groupes de défense des intérêts des patients : la Société leucémie myéloïde chronique du Canada et la Société de leucémie et lymphome du Canada (SLLC), de même que le Réseau canadien de la LMC;
- les commentaires de régimes d'assurance médicaments publics et d'organismes de lutte contre le cancer qui participent au processus d'examen de l'ACMTS;
- les avis de deux cliniciens spécialistes ayant une expertise dans le diagnostic et le traitement de la LMC Ph+ en phase chronique;
- les observations de deux groupes de cliniciens : Action cancer Ontario (Santé Ontario), et un groupe d'hématologues de partout au Canada qui participent au traitement de patients atteints de LMC;
- une analyse du modèle pharmacoéconomique et du rapport soumis par le promoteur.

Points de vue des parties prenantes

Observations des patients

Deux groupes de défense des intérêts des patients ont soumis des observations : la Société leucémie myéloïde chronique du Canada, ainsi que la SLLC et le Réseau canadien de la LMC. La Société leucémie myéloïde chronique du Canada a recueilli les observations de 10 patients atteints de LMC et de leurs aidants au moyen de sondages en ligne et d'entretiens effectués en janvier et février 2022. La SLLC et le Réseau canadien de la LMC ont effectué un sondage collaboratif anonyme en ligne auprès de patients atteints de LMC entre le 30 novembre 2021 et le 3 janvier 2022. Au total, 16 personnes ont répondu à ce sondage, parmi lesquelles 11 personnes étaient atteintes de LMC et 5 étaient des aidants, des amis ou des membres de la famille d'une personne atteinte de LMC.

Selon les observations transmises par la Société leucémie myéloïde chronique du Canada, la plupart des patients ne se sentent pas malades au moment du diagnostic de LMC en phase chronique; ils se sentent cependant dépassés et épuisés tant physiquement qu'émotionnellement en raison du stress financier associé au coût du traitement et à la fréquence des rendez-vous et des évaluations de suivi. Les membres de la famille souffrent également en raison des changements importants apportés à la routine familiale, puisque les aidants et/ou conjoints doivent assumer davantage les responsabilités de gestion du foyer. Dans les deux rapports reçus, les patients décrivent de nombreux effets secondaires

aux différents ITK : fatigue, crampes ou douleurs musculaires, éruptions cutanées, douleurs articulaires, maux de tête, rétention liquidienne et graves problèmes cardiovasculaires, notamment. Les effets secondaires ont donc, sans équivoque, des répercussions importantes sur la qualité de vie des patients. Quant aux patients ayant répondu au sondage de la SLLC et du Réseau canadien de la LMC, ils indiquent que leur quotidien est modérément affecté dans les domaines suivants : capacités de faire de l'exercice et de travailler, santé mentale, capacités de concentration et de voyage, image personnelle et capacités à vaquer à leurs activités quotidiennes. Les répondants mentionnent également que les éléments suivants ont des répercussions modérées sur leur qualité de vie : stress, anxiété, inquiétude; troubles du sommeil; perte de libido; difficultés financières; interruption de l'atteinte d'objectifs de vie; et dépression.

L'amélioration de la survie et de la qualité de vie, la réduction des effets secondaires et le retour à une vie normale sont des éléments importants pour les patients. La majorité des patients traités par l'asciminib ont signalé un effet positif du traitement sur leurs capacités à vaquer à leurs activités quotidiennes. Tous les répondants ayant reçu l'asciminib sont d'accord (11 %) ou absolument d'accord (89 %) pour dire que l'asciminib améliore la QVLS, et ils recommanderaient tous ce traitement aux autres patients ayant reçu un diagnostic de LMC.

Observations de cliniciens

Cliniciens experts consultés par l'ACMTS

Deux cliniciens experts ayant de l'expérience dans le diagnostic et le traitement de la LMC soulèvent le besoin de disposer de plus d'options de traitement chez les patients ayant déjà reçu au moins deux ITK. L'efficacité du ponatinib dans une telle situation a été établie, mais ce traitement entraîne d'importants problèmes d'innocuité; il est contraindiqué chez les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaire, qui ont peu d'options à leur disposition. L'asciminib deviendrait probablement le traitement de prédilection en troisième intention. Les cliniciens experts remarquent que le critère portant sur la RMM représente une mesure utile de la réponse clinique et qu'il conviendrait d'évaluer les abandons du traitement selon les recommandations du réseau European LeukemiaNet (ELN) en matière d'échec du traitement ou d'intolérance au traitement.

Groupe de cliniciens

Deux groupes de cliniciens ont soumis des observations sur l'emploi de l'asciminib dans le traitement de la LMC Ph+ en phase chronique chez des adultes qui ont déjà reçu au moins deux ITK : le Comité consultatif sur les médicaments contre les cancers hématologiques de Santé Ontario (Action cancer Ontario) (2 cliniciens) et un groupe d'hématologues du Canada qui participent au traitement de patients atteints de LMC (14 cliniciens). Les groupes de cliniciens soulignent tous deux que les patients atteints de LMC qui seraient de moins bons candidats au traitement par l'asciminib sont ceux dont la maladie est en phase accélérée ou en crise blastique. Le groupe d'hématologues fait valoir qu'un traitement bien toléré sera probablement bien observé, ce qui est corrélé à des résultats positifs en matière d'efficacité.

Observations des régimes d'assurance médicaments

Tableau 2 : Réponses aux questions des régimes d'assurance médicaments

Questions de mise en œuvre	Réponse
Comparateurs pertinents	
<p>L'essai ASCSEMBL compare l'asciminib au bosutinib, qui est un comparateur pertinent. Le ponatinib, le dasatinib et le nilotinib sont d'autres comparateurs potentiels.</p> <p>Une province ne rembourse pas le bosutinib en quatrième intention.</p>	<p>Malgré l'absence de comparaisons directes avec le ponatinib, le dasatinib et le nilotinib et les limites des CTI soumises par le promoteur, l'asciminib peut également être administré en remplacement de ces trois médicaments chez les patients atteints de LMC Ph+ en PC qui ont déjà reçu au moins deux ITK.</p>
Amorce du traitement	
<p>Les patients en PA ou en CB devraient-ils être admissibles?</p> <p>La demande de remboursement de l'asciminib concerne spécifiquement les patients atteints d'une LMC en PC. Le bosutinib et le ponatinib ont reçu une recommandation de remboursement dans le traitement de la LMC en PC, en PA et en CB.</p>	<p>Les cliniciens experts remarquent qu'il existe un essai de phase I dans lequel ces patients ont été inclus; cependant, cet essai avait pour objectif de déterminer la dose de traitement, et les patients en PA ou en CB n'ont pas été admis dans l'essai ASCSEMBL. Les patients atteints d'une LMC en PA ou en CB représentent un petit pourcentage de l'ensemble des patients. Cela explique qu'ils aient moins de chances de faire l'objet d'un essai randomisé. Même si la demande de remboursement et l'indication autorisée par Santé Canada n'incluent pas cette population, l'un des deux cliniciens experts indique qu'en raison du manque d'options thérapeutiques chez ces patients, l'asciminib devrait leur être offert.</p> <p>Le CEEP convient que les données probantes sont insuffisantes pour appuyer l'utilisation de l'asciminib dans le traitement de la LMC en PA ou en CB. Par conséquent, il estime que les patients atteints d'une LMC en PA ou en CB ne devraient pas être admissibles au traitement par l'asciminib.</p>
<p>Les patients porteurs d'une mutation T315I ou V299L devraient-ils être admissibles au traitement par l'asciminib et, si oui, devraient-ils aussi avoir déjà reçu deux ITK?</p>	<p>La demande de remboursement et l'indication autorisée par Santé Canada n'incluent pas les patients porteurs d'une mutation T315I ou V299L. La FDA a autorisé le traitement de ces patients avec une dose plus élevée. Les cliniciens experts remarquent que si l'asciminib était offert aux patients porteurs d'une mutation T315I ou V299L, alors il serait raisonnable d'exiger qu'ils aient déjà reçu deux ITK, à l'exception des patients présentant des facteurs de risque de complications cardiovasculaires (c'est-à-dire ceux qui ne sont pas admissibles à un traitement par le ponatinib).</p> <p>Le traitement par une dose plus élevée d'asciminib (soit 200 mg deux fois par jour) dépasse le cadre du présent examen. Les données probantes sont insuffisantes pour motiver l'utilisation de l'asciminib chez les patients porteurs d'une mutation T315I ou V299L puisque ces patients ont été exclus de l'essai ASCSEMBL.</p>
<p>La posologie de l'asciminib autorisée par la FDA chez les patients atteints d'une LMC et porteurs de la mutation T315I est de 200 mg deux fois par jour.</p>	<p>Les doses recommandées dans l'indication à l'étude sont de 40 mg deux fois par jour ou de 80 mg une fois par jour; la dose de 200 mg deux fois par jour sort du cadre du présent examen.</p>
Cessation du traitement	
<p>L'échec du traitement, et donc son abandon, devraient-ils être décidés selon les recommandations 2020 du réseau ELN en matière de traitement de la LMC?</p>	<p>Les cliniciens experts estiment que les recommandations 2020 du réseau ELN conviennent chez cette population de patients.</p>

Questions de mise en œuvre	Réponse
	Le CEEP partage l'avis des cliniciens experts, mais estime qu'il conviendrait de laisser la décision d'abandonner le traitement à la discrétion du médecin traitant.
Prescription du traitement	
L'asciminib est prescrit à une dose de 40 mg par voie orale deux fois par jour. Les comprimés sont offerts en doses de 20 mg et de 40 mg en plaquettes alvéolées de 10 comprimés (6 plaquettes par boîte). Le prix n'est pas proportionnel à la dose.	Le CEEP prend cette remarque en compte dans ses délibérations.
Généralisabilité	
En cas de recommandation de remboursement favorable, les patients qui reçoivent un autre ITK (en troisième intention ou en intention ultérieure) devraient-ils pouvoir passer à l'asciminib quand le remboursement sera effectif?	Selon les cliniciens experts, les patients doivent avoir subi un échec du traitement ou y être intolérants pour passer d'un traitement à un autre. Le CEEP est d'accord avec les cliniciens experts.
Algorithme de financement	
Le médicament pourrait prendre la place de comparateurs dans le traitement.	Le CEEP en convient. Comme indiqué en réponse à la première question du présent tableau, l'asciminib peut être administré en remplacement du ponatinib, du dasatinib et du nilotinib chez les patients atteints de LMC Ph+ en PC qui ont déjà reçu au moins deux ITK. La séquence de traitement optimale après l'utilisation de deux ITK reste à déterminer.
Quelle est la place relative du traitement par l'asciminib par rapport aux autres ITK (comme le bosutinib ou le ponatinib)?	Les cliniciens experts estiment que l'asciminib doit être utilisé comme il l'a été au cours de l'essai ASCEMBL, ce qui est conforme à l'indication pour laquelle la demande de remboursement est formulée (soit chez des patients atteints de LMC en PC qui ont déjà reçu au moins deux ITK). Ils remarquent que cela comprend les patients qui ont reçu le bosutinib parmi les deux ITK antérieurs. Le CEEP est d'accord avec les cliniciens experts.
L'essai ASCEMBL autorise les patients ayant subi un échec du traitement par le bosutinib à passer à l'asciminib, mais les données sur l'efficacité d'un tel changement n'ont pas été incluses dans la publication de l'essai. Faudrait-il rembourser le passage du bosutinib à l'asciminib?	Les patients chez qui le traitement par le bosutinib a échoué ne sont pas inclus dans l'essai ASCEMBL, ce qui empêche les cliniciens experts de formuler des conclusions définitives quant à l'efficacité de l'asciminib chez ces patients. Les cliniciens experts estiment cependant qu'au vu des similarités entre le mode d'action du bosutinib et celui des ITK autres que l'asciminib, l'asciminib devrait être efficace chez les patients qui ont connu un échec de traitement ou présenté une intolérance à au moins deux ITK, parmi lesquels le bosutinib. Par conséquent, les cliniciens experts estiment que le passage du bosutinib à l'asciminib devrait être remboursé. Le CEEP est d'accord avec les cliniciens experts.
Prestation de soins	
L'asciminib est associé à des interactions potentielles avec d'autres médicaments, des aliments et des plantes médicinales, qui nécessitent une évaluation et une prise en charge, ce qui va augmenter l'utilisation des ressources en pharmacie.	Le CEEP en convient et prend cet élément en compte dans ses délibérations.

Questions de mise en œuvre	Réponse
Aspects systémique et économique	
Les prix du bosutinib, du ponatinib et du nilotinib sont confidentiels. L'imatinib et le dasatinib existent sous forme générique.	Le CEEP prend cette remarque en compte dans ses délibérations.

CB = crise blastique; CTI = comparaisons de traitements indirectes; ELN = European LeukemiaNet; ITK = inhibiteur de tyrosine kinase; LMC = leucémie myéloïde chronique; PA = phase accélérée; PC = phase chronique

Données probantes cliniques

Description des études

L'essai ASCSEMBL (N = 233) est un ECR de phase III mené en mode ouvert et comparant l'asciminib et le bosutinib dans le traitement de la LMC en phase chronique chez des patients qui ont déjà reçu au moins deux ITK et qui ont connu un échec du traitement par le plus récent des ITK reçus ou présenté une intolérance à ce traitement. L'objectif principal de l'essai était de comparer l'efficacité de l'asciminib (à une dose de 40 mg deux fois par jour) par rapport celle du bosutinib (à une dose de 500 mg une fois par jour) pour ce qui est de l'obtention d'une RMM à la 24^e semaine. Les critères d'évaluation secondaires étaient la QVLS, la SG, la SSP et la RCC. Les patients poursuivaient le traitement jusqu'à l'échec du traitement ou l'apparition d'une intolérance. Les patients du groupe du bosutinib pouvaient passer au groupe de l'asciminib en cas d'échec du traitement. L'étude prend fin 96 semaines après l'administration de la première dose au dernier patient ou 48 semaines après le passage du dernier patient du groupe du bosutinib à celui de l'asciminib. Les patients devaient avoir un indice fonctionnel ECOG (European Cooperative Oncology Group) compris entre 0 et 2; les patients porteurs d'une mutation T315I ou V299L étaient exclus.

La moyenne d'âge dans les deux groupes était de 51,0 ans, avec une proportion légèrement supérieure d'hommes dans le groupe de l'asciminib (52,2 %) par rapport au groupe du bosutinib (40,8 %). La durée moyenne écoulée depuis le diagnostic initial de LMC était de 6,2 ans (écart-type [É.-T.] de 5,75) dans le groupe de l'asciminib et de 7,0 ans (É.-T. de 5,63) dans le groupe du bosutinib. Au départ, 28,0 % des patients du groupe de l'asciminib et 27,6 % de ceux du groupe du bosutinib présentaient une réponse cytogénétique majeure selon les analyses des échantillons de moelle osseuse; cependant ces analyses étaient manquantes au départ chez 22,3 % des patients du groupe de l'asciminib et chez 11,8 % des patients du groupe du bosutinib. Les patients porteurs d'une mutation, quelle qu'elle soit, étaient répartis équitablement entre les deux groupes au départ, soit 12,7 % dans le groupe de l'asciminib et 13,2 % dans le groupe du bosutinib. Un nombre similaire de patients avaient reçu entre deux et trois ITK antérieurs dans chaque groupe, avec une proportion plus élevée de patients qui en avaient reçu deux dans le groupe de l'asciminib (52,2 %) que dans le groupe du bosutinib (39,5 %). Les motifs d'abandon des ITK antérieurs variaient selon les groupes, la proportion de patients ayant abandonné le traitement en raison d'un manque d'efficacité étant plus importante dans le groupe de l'asciminib.

Efficacité

Qualité de vie liée à la santé

Le score moyen à l'échelle EQ-VAS au départ était de 71,3 (É.-T. de 21,71) dans le groupe de l'asciminib et de 74,2 (É.-T. de 18,79) dans le groupe du bosutinib (des scores plus élevés étant indicateurs d'une meilleure QVLS). La variation moyenne par rapport au départ à la 24^e semaine était de 7,5 (É.-T. de 23,36) dans le groupe de l'asciminib (n = 106) et de 0,5 (É.-T. de 17,87) dans le groupe du bosutinib (n = 38); ce résultat n'a pas fait l'objet d'une analyse statistique.

Survie globale et survie sans progression

Les résultats de la SG et la SSP étaient fragmentaires au moment de l'analyse principale (25 mai 2020; durée moyenne de suivi de 15,6 mois) et à la date limite de collecte des nouvelles données (1^{er} janvier 2021; durée moyenne de suivi de 23,0 mois). Au moment de l'analyse principale, 2,5 % des patients du groupe de l'asciminib et 1,3 % des patients du groupe du bosutinib avaient présenté un évènement de survie, et 4,5 % des patients du groupe du bosutinib et 6,6 % des patients du groupe du bosutinib avaient présenté un évènement de progression. Ces résultats n'avaient pas changé au moment de la date limite de collecte des nouvelles données.

Réponse moléculaire majeure

Le critère d'évaluation principal de l'essai ASCSEMBL est la RMM lors de l'évaluation de la 24^e semaine. Au moment de l'analyse principale, le taux de RMM à la 24^e semaine était de 25,48 % (IC à 95 % de 18,87 % à 33,04 %) dans le groupe de l'asciminib et de 13,16 % (IC à 95 % de 6,49 % à 22,87 %) dans le groupe du bosutinib. Le critère d'évaluation principal se fonde sur une stratification des risques entre la présence d'une réponse cytogénétique majeure (RCM) et son absence au départ; la différence de taux de RMM selon la différence de risques est de 12,24 % (IC à 95 % de 2,19 % à 22,30 %), avec une valeur de *p* de 0,029. À la date limite de collecte des nouvelles données, le taux de RMM à la 48^e semaine était de 26,11 % (IC à 95 % de 19,44 % à 33,72 %) dans le groupe de l'asciminib et de 11,84 % (IC à 95 % de 5,56 % à 21,29 %) dans le groupe du bosutinib; la différence de taux de réponse en fonction de la différence des risques était de 16,09 % (IC à 95 % de 5,69 % à 26,49 %; sans analyse statistique).

Réponse cytogénétique complète

La RCC à la 24^e semaine était de 40,78 % (IC à 95 % de 31,20 % à 50,90 %) dans le groupe de l'asciminib et de 24,19 % (IC à 95 % de 14,22 % à 36,74 %) dans le groupe du bosutinib. Selon la stratification des risques entre la présence d'une RCM et son absence au départ, la différence des risques était de 17,30 % (IC à 95 % de 3,62 % à 30,99 %). À la date limite de collecte des nouvelles données, la différence de taux de réponse à la 48^e semaine selon la différence des risques était de 19,05 % (IC à 95 % de 4,87 % à 33,24 %). Cette analyse n'a pas fait l'objet d'un ajustement pour tenir compte de la multiplicité.

Durée de la réponse

Au moment de l'analyse principale, 5,6 % des 54 patients qui recevaient l'asciminib et qui avaient obtenu une RMM à n'importe quel moment présentaient une perte de réponse, contre 0 % des 14 patients qui recevaient le bosutinib et qui avaient obtenu une réponse à n'importe quel moment. Au moment de la date limite de collecte des nouvelles données, ces valeurs étaient de 3,2 % et de 5,6 %, respectivement.

Au moment de l'analyse principale, 2,3 % des 44 patients qui recevaient l'asciminib et qui avaient obtenu une RCC à n'importe quel moment présentaient une perte de réponse, contre 5,3 % des 19 patients qui recevaient le bosutinib et qui avaient obtenu une réponse à n'importe quel moment. Au moment de la date limite de collecte des nouvelles données, ces valeurs étaient de 2,0 % et de 4,5 %, respectivement.

Délai de réponse

Au moment de l'analyse principale, la durée moyenne écoulée avant l'obtention de la première RMM chez les 54 patients qui recevaient l'asciminib et qui avaient obtenu une RMM à n'importe quel moment était de 19,0 semaines (É.-T. de 14,40), contre 22,8 semaines (É.-T. de 18,37) chez les 14 patients qui recevaient le bosutinib et qui avaient obtenu une réponse à n'importe quel moment. Au moment de la date limite de collecte des nouvelles données, ces valeurs étaient de 24,7 semaines (É.-T. de 21,71) et de 31,1 semaines (É.-T. de 25,81), respectivement.

Au moment de l'analyse principale, la durée moyenne écoulée avant l'obtention de la première RCC chez les 44 patients qui recevaient l'asciminib et qui avaient obtenu une RMM à n'importe quel moment était de 25,4 semaines (É.-T. de 5,09), contre 29,0 semaines (É.-T. de 11,50) chez les 19 patients qui recevaient le bosutinib et qui avaient obtenu une réponse à n'importe quel moment. Au moment de la date limite de collecte des nouvelles données, ces valeurs étaient de 29,1 semaines (É.-T. de 13,47) et de 31,6 semaines (É.-T. de 12,60), respectivement.

Effets néfastes (innocuité)

Au moment de l'analyse principale, la majorité des patients des deux groupes de traitement avaient présenté au moins un EI apparu en cours de traitement, soit 89,7 % des patients dans le groupe de l'asciminib et 96,1 % dans le groupe du bosutinib. Les EI les plus fréquents dans le groupe de l'asciminib sont la thrombopénie (22,4 % contre 13,2 % dans le groupe du bosutinib), la neutropénie (17,9 % contre 17,1 % dans le groupe du bosutinib) et les maux de tête (16,0 % contre 13,2 % dans le groupe du bosutinib). Les EI les plus fréquents dans le groupe du bosutinib sont la diarrhée (71,1 % contre 11,5 % dans le groupe de l'asciminib), les nausées (46,1 % contre 11,5 % dans le groupe de l'asciminib) et la hausse du taux d'alanine aminotransférase (27,6 % contre 3,8 % dans le groupe de l'asciminib). Des EI graves se sont produits chez 13,5 % des patients du groupe de l'asciminib et 18,4 % des patients du groupe du bosutinib, aucun EI à part la pyrexie ne s'étant produit chez plus d'un patient. Le traitement à l'étude a été arrêté à cause d'un EI chez 5,8 % des patients du groupe de l'asciminib et 21,1 % des patients du groupe du bosutinib. L'EI ayant le plus fréquemment entraîné un arrêt du traitement est la thrombopénie dans le groupe de l'asciminib (1,9 % contre 1,3 % dans le groupe du bosutinib), et la hausse du taux d'alanine aminotransférase dans le groupe du bosutinib (5,3 % contre 0 dans le groupe de l'asciminib). Des décès sont survenus chez 2,6 % des patients du groupe de l'asciminib et 1,3 % des patients du groupe du bosutinib. Les plus grandes différences entre les deux traitements à l'étude en matière d'effets néfastes notables concernent les effets toxiques hépatiques (des EI ont été signalés chez 8,3 % des patients du groupe de l'asciminib contre 30,3 % des patients du groupe du bosutinib) et les effets toxiques gastro-intestinaux (des EI ont été signalés chez 31,4 % des patients du groupe de l'asciminib contre 78,9 % des patients du groupe du bosutinib). La fréquence des effets toxiques pancréatiques était similaire entre les deux groupes de traitement, des EI ayant été signalés chez 8,3 % des patients du groupe de l'asciminib contre 9,2 % des patients du groupe du bosutinib.

Évaluation critique

Les résultats du critère d'évaluation principal de l'essai ASCEMBL ont été stratifiés selon la RCM au départ; cependant, la proportion de patients en RCM au départ était déséquilibrée, puisque proportionnellement, davantage de patients du groupe de l'asciminib que du groupe du bosutinib étaient en RCM. Cela pourrait biaiser les résultats de l'étude en faveur de l'asciminib. Par ailleurs, les données de RCM au départ étaient manquantes chez un nombre important de patients, ce qui a entraîné l'affectation de 15,9 % des patients du groupe de l'asciminib et de 14,5 % des patients du groupe du bosutinib dans la mauvaise strate. Une analyse de sensibilité a été menée afin de corriger cela, en utilisant le taux de protéine BCR-ABL1 comme indicateur de la réponse cytogénétique; les résultats de cette analyse confirment ceux de l'analyse principale. Seul le critère d'évaluation principal a fait l'objet d'une analyse statistique en bonne et due forme et aucune des analyses autres que l'analyse principale (y compris la RMM à la 48^e semaine) n'a fait l'objet d'un ajustement pour tenir compte de la multiplicité. On note de légères différences dans les caractéristiques initiales pour ce qui est de facteurs pronostiques importants, proportionnellement plus de patients du groupe du bosutinib ayant reçu un plus grand nombre d'ITK antérieurs et ayant abandonné le traitement par le dernier ITK en raison d'une résistance, ce qui porte à croire à l'existence d'un biais en faveur de l'asciminib. Cependant, les résultats d'un ajustement de ces facteurs par régression logistique sont similaires à ceux de l'analyse principale.

Selon les cliniciens experts consultés par l'ACMTS, les caractéristiques démographiques et cliniques de la population de l'essai ASCEMBL sont représentatives celles de la population canadienne atteinte de LMC en phase chronique ayant déjà reçu au moins deux ITK; cependant, les patients porteurs d'une mutation T315I ou V299L étaient exclus de l'essai, ce qui altère la généralisabilité des résultats à ce groupe de patients. La posologie de l'asciminib utilisée dans l'essai ASCEMBL (soit 40 mg deux fois par jour) ne représente qu'une des posologies qui devraient être autorisées par Santé Canada (soit 40 mg deux fois par jour et 80 mg une fois par jour). Il est difficile de savoir s'il est possible de généraliser les résultats de l'essai ASCEMBL à la posologie de 80 mg une fois par jour. Tous les critères évalués lors de l'essai et pris en compte dans le cadre du présent examen (RMM, RCC, SG, SSP et QVLS) sont pertinents sur le plan clinique, importants pour les patients et utilisés en pratique clinique. La durée du suivi était suffisante pour obtenir une évaluation du critère principal, soit la RMM, et des critères secondaires de RCC et de QVLS; cependant, le caractère fragmentaire des données ne permet pas de formuler des conclusions sur les critères à long terme, soit la SSP et la SG. Les analyses par sous-groupes n'avaient pas une puissance statistique suffisante pour repérer les différences entre les traitements selon que le plus récent traitement par un ITK avait échoué ou qu'il y avait eu intolérance au traitement, ainsi que selon le nombre de traitements antérieurs, la gravité de la maladie au départ ou le statut mutationnel des patients; par ailleurs, aucune analyse des différences entre les sous-groupes n'a été menée. Cela étant dit, les cliniciens experts consultés dans le cadre du présent examen estiment que les résultats sont généralisables aux différentes strates pour tous ces sous-groupes de patients.

Comparaisons indirectes

Description des études

Un rapport de comparaison indirecte ajustée par appariement (MAIC) soumis par le promoteur est inclus dans le présent examen. En l'absence de données comparatives directes issues d'essais cliniques, chaque MAIC avait pour objectif de comparer l'efficacité (taux de réponse [RMM et RCC] et temps écoulé avant l'abandon du traitement) de l'asciminib

à celle du ponatinib, du nilotinib et du dasatinib dans le traitement de la LMC en phase chronique chez des patients ayant déjà reçu au moins deux ITK. Une analyse documentaire systématique a été menée afin de repérer des études d'intervention et d'observation portant sur des comparateurs pertinents. Comme les données individuelles des patients participant à l'essai de référence ASCEMBL étaient accessibles, le promoteur a tenté d'effectuer des ajustements pour corriger les différences entre les études en matière de distribution des facteurs pronostics et des éléments pouvant modifier l'effet du traitement. Le promoteur a consulté un clinicien expert afin de repérer les caractéristiques à ajuster dans le cadre de l'analyse et leur importance relative. La comparaison des réponses a été effectuée à l'aide d'un essai de phase II à un seul groupe sur le ponatinib (essai PACE; N = 203), d'une étude prospective monocentrique de cohorte sur le nilotinib et le dasatinib (N = 26; 6 de ces patients ayant reçu le nilotinib) et d'une analyse des dossiers médicaux rétrospective monocentrique (N = 24) sur le dasatinib.

Efficacité

Lors de la comparaison des taux de RMM et de RCC au 6^e et au 12^e mois dans l'échantillon pondéré de patients de l'essai ASCEMBL par rapport à ceux de l'essai PACE (sur le ponatinib),

La comparaison des critères d'évaluation de l'efficacité n'a été possible que pour la RCC au 6^e et au 12^e mois dans l'échantillon pondéré de patients de l'essai ASCEMBL par rapport aux patients ayant reçu le dasatinib ou le nilotinib.

La comparaison des critères d'évaluation de l'efficacité n'a été possible qu'au 6^e mois pour la RMM dans l'échantillon pondéré de patients de l'essai ASCEMBL par rapport aux patients ayant reçu le dasatinib.

Évaluation critique

Le promoteur a soumis un compte-rendu de MAIC comprenant des comparaisons d'intérêt entre, d'une part, l'asciminib et, d'autre part, le ponatinib, le dasatinib et le nilotinib. Le choix d'effectuer une MAIC sans comparateur commun se justifie par l'inexistence d'un tel comparateur commun. Il existe d'importantes différences entre les plans des études de comparaison, ce qui limite les capacités à formuler des conclusions au sujet de l'efficacité de l'asciminib par rapport à celle des autres traitements. L'essai ASCEMBL est un ECR d'intervention de phase III, tandis que les essais de comparaison comprennent des essais d'observation. Ces derniers peuvent être affectés par des biais uniques (comme un biais de sélection ou un biais lié à des facteurs parasites) par rapport aux données issues d'études prospectives d'intervention (comme les ECR et les essais à groupe unique) qu'il est impossible d'atténuer par les méthodes de MAIC.

Le fait que tous les facteurs pronostics devraient, idéalement, faire l'objet d'un ajustement entre l'essai de référence et les essais comparatifs afin d'éliminer le plus de biais possible des comparaisons constitue une limite importante inhérente aux analyses par MAIC. Cela comprend à la fois les caractéristiques mesurées et non mesurées, qui, par conséquent, ne peuvent jamais être entièrement prises en considération. La liste des caractéristiques ajustées fournies par le promoteur ne provenait pas d'une analyse documentaire systématique ou de cliniciens experts; ces caractéristiques ont plutôt été choisies parce qu'elles figuraient dans les essais comparatifs et qu'elles pouvaient être calculées de façon

fiable chez les patients de l'essai ASCSEMBL. Par ailleurs, tous les facteurs pronostiques retenus n'ont pas pu faire l'objet d'un appariement en raison de divergences et de préoccupations au sujet de la taille réelle de l'échantillon.

L'échantillon de comparaison était la plupart du temps de très petite taille, ce qui entraîne des IC très larges qui empêchent de tirer des conclusions à partir des données. Pour le nilotinib, en particulier, le seul essai comprenant des données sur la réponse était un essai rétrospectif mené chez 26 patients, parmi lesquels seulement 6 ont reçu le nilotinib tandis que les autres ont reçu le dasatinib. La petite taille réelle des échantillons concerne cependant toutes les comparaisons effectuées. Cela empêche par conséquent toute comparaison de l'efficacité de l'asciminib par rapport aux comparateurs sélectionnés.

Autres données probantes pertinentes

Description des études

Le promoteur a soumis une étude multicentrique de phase I menée en mode ouvert. Son objectif principal était de déterminer la dose maximale tolérée et/ou la dose recommandée pour la poursuite du traitement par l'asciminib en monothérapie ou en combinaison avec d'autres médicaments. Parmi les 317 patients recrutés, 30 patients non porteurs de la mutation T315I ont reçu la dose de 40 mg deux fois par jour et 17, la dose de 80 mg une fois par jour.

Efficacité

Les résultats en matière de RMM étaient du même ordre de grandeur que ceux de l'essai pivot. Le taux de RMM à la 24^e semaine était de 16 % chez les patients qui recevaient l'asciminib à 40 mg deux fois par jour et de 28,6 % chez ceux qui recevaient l'asciminib à 80 mg une fois par jour.

Effets néfastes (innocuité)

Tous les patients des groupes recevant l'asciminib à 40 mg deux fois par jour (n = 30) et à 80 mg une fois par jour (n = 17) ont présenté des EI. Des EI graves ont été signalés chez 11 patients (36,7 %) prenant la dose de 40 mg deux fois par jour et chez 8 patients (47,1 %) prenant la dose de 80 mg une fois par jour. Des EI ayant entraîné un ajustement de la dose ou une interruption du traitement ont été signalés chez 14 patients (46,7 %) prenant la dose de 40 mg deux fois par jour et chez 10 patients (58,8 %) prenant la dose de 80 mg une fois par jour. Les effets néfastes notables, tous grades confondus, dans les groupes recevant l'asciminib à 40 mg deux fois par jour et à 80 mg une fois par jour comprennent la myélosuppression (36,7 % et 41,2 %), les effets toxiques pancréatiques (53,3 % et 29,4 %), les effets toxiques hépatiques (y compris des mesures d'analyses de laboratoire) (16,7 % et 17,6 %), les EI gastro-intestinaux (70,0 % et 52,9 %) et l'insuffisance cardiaque (6,7 % et 17,6 %). Le profil d'innocuité est similaire à celui observé lors de l'essai pivot.

Évaluation critique

Plusieurs préoccupations en matière de validité limitent la certitude des conclusions qui peuvent être tirées. La principale de ces préoccupations est qu'il n'y avait pas de groupe témoin ni d'ajustement des facteurs pronostiques ou modificateurs connus de l'effet du traitement. Il est par conséquent impossible de formuler des conclusions sur les liens de cause à effet, et les résultats obtenus sont très sensibles aux facteurs parasites. Comme l'essai était mené en mode ouvert, certains effets néfastes subjectifs courants pourraient

avoir été surdéclarés. Bien que les critères d'inclusion et d'exclusion soient clairs, certains détails relatifs à la répartition des participants sont limités (c.-à-d. nombre de patients soumis à la sélection par rapport à ceux choisis). L'essai ne comportait aucun test des hypothèses. La petite taille de l'échantillon pourrait avoir des effets négatifs sur la fiabilité des résultats obtenus. Les patients n'étaient pas répartis de façon aléatoire entre les groupes de traitement et il pourrait exister des biais de sélection, puisqu'on ne sait pas avec certitude si les patients ont été recrutés de façon consécutive.

Données probantes économiques

Cout et rapport cout/efficacité

Tableau 3 : Résumé de l'évaluation économique

Aspect	Description
Type d'évaluation économique	Analyse cout/utilité Modèle à survie partitionnée
Population cible	Adultes (≥ 18 ans) atteints de LMC en PC ayant déjà reçu au moins 2 ITK Correspond à la demande de remboursement
Traitements	Asciminib
Prix indiqué	Asciminib, 40 mg : 85,00 \$ le comprimé Asciminib, 20 mg : 63,00 \$ le comprimé
Cout du traitement	Cout annuel moyen : 62 092 \$
Compareurs	<ul style="list-style-type: none"> • Bosutinib • Ponatinib • Nilotinib • Dasatinib • Allogreffe de cellules souches
Perspective	Payeur public de soins de santé au Canada
Critères d'évaluation	AVAQ, années de vie
Horizon temporel	Vie entière (40 ans)
Principale source de données	Essai ASCEMBL
Principales limites	<ul style="list-style-type: none"> • L'efficacité comparative de l'asciminib et de tous les compareurs utilisés est incertaine. Les données probantes de l'essai ASCEMBL sont insuffisantes pour permettre à l'ACMTS de tirer des conclusions, dans le cadre de son examen clinique, au sujet de la SG comparative de l'asciminib et du bosutinib. Les données d'efficacité comparative de tous les autres compareurs utilisés sont issues de données probantes indirectes très incertaines, ce qui empêche la formulation de conclusions à ce sujet. Le scénario de référence du promoteur se fonde fortement sur des extrapolations à long terme des bénéfiques et l'absence de diminution des effets du traitement, qu'aucune donnée probante issue d'essais cliniques n'appuie et que les cliniciens experts estiment trop optimistes.

Aspect	Description
	<ul style="list-style-type: none"> • Le promoteur a estimé la SG en fonction de la RMM, qui est le critère d'évaluation principal de l'essai ASCSEMBL, à l'aide d'une méthode qui manque de validité apparente et qui est hautement incertaine. Bien que les cliniciens experts s'accordent pour dire qu'il existe une corrélation entre la RMM et la SG, les données utilisées pour établir une telle relation semblent ne pas respecter l'hypothèse des risques proportionnels et ne cadrent pas bien avec la fonction de survie paramétrique utilisée pour estimer la SG à long terme. • Le cout des traitements ultérieurs est probablement surestimé. Le promoteur a supposé que tous les traitements ultérieurs seraient administrés à leur dose nominale. Selon les cliniciens experts consultés par l'ACMTS, cette hypothèse est irréaliste et ne correspond pas à la pratique clinique ou aux recommandations publiées dans la littérature. • L'examen de l'ACMTS a également permis de relever d'autres limites méthodologiques : il manque des données en matière de temps écoulé avant l'abandon du traitement et de SG pour certains des traitements comparateurs, le choix du promoteur d'utiliser un modèle de survie partitionnée ajoute de l'incertitude en raison de l'état fragmentaire des données de SG et de SSP, le modèle donne des estimations variables de l'efficacité de l'asciminib selon le traitement comparateur choisi, et le choix du traitement ultérieur ne dépend pas du traitement de troisième intention, ce qui manque de validité apparente.
Résultats de la réanalyse de l'ACMTS	<ul style="list-style-type: none"> • l'ACMTS a effectué les modifications suivantes afin de pallier les limites repérées : correction du prix accessible au public pour le dasatinib et réduction de l'intensité de la dose des traitements ultérieurs par le dasatinib, le nilotinib et le ponatinib. • D'après le scénario de référence de l'ACMTS, l'asciminib est associé à un RCED de 207 406 \$ l'AVAQ (couts différentiels de 121 148 \$; gain d'AVAQ de 0,58) par comparaison avec le bosutinib. L'ACMTS n'a pas pu déterminer un RCED de référence pour l'asciminib par rapport aux autres comparateurs en raison de l'incertitude liée aux données probantes d'efficacité comparative. Pour que l'asciminib soit rentable par rapport au bosutinib à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée, son prix devrait être réduit d'au moins 26 %.

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; ITK = inhibiteur de tyrosine kinase; LMC = leucémie myéloïde chronique; PC = phase chronique; RCED = rapport cout/efficacité différentiel

Impact budgétaire

L'ACMTS a relevé les principales limites suivantes dans l'analyse du promoteur :

- le manque de souplesse et de transparence du modèle;
- l'incohérence de l'intensité des doses, qui ne reflète ni la pratique clinique, ni les données publiées dans la littérature;
- une sous-estimation des parts de marché et des parts de marché captées pour certains des comparateurs;
- l'absence d'inclusion des couts des traitements ultérieurs et leur mauvaise modélisation;
- le calcul en double de la population bénéficiaire du Programme des services de santé non assurés;
- l'incertitude des couts des produits comparateurs attribuable aux variations entre les provinces et territoires.

Dans sa réanalyse, l'ACMTS a mis à jour l'intensité relative des doses ou les doses elles-mêmes, modifié les parts de marché initiales des produits comparateurs et augmenté l'utilisation de l'asciminib la deuxième et la troisième année, et retiré les personnes bénéficiaires du Programme des services de santé non assurés qui avaient été comptées deux fois dans l'analyse du promoteur. Après ces changements, les réanalyses de l'ACMTS

indiquent que le remboursement de l'asciminib dans le traitement de troisième intention ou d'intention ultérieure de la LMC Ph+ en phase chronique chez des adultes non porteurs de la mutation T315I serait associé à une augmentation budgétaire de 3 597 276 \$ la première année, de 4 327 522 \$ la deuxième année et de 5 342 178 \$ la troisième année, pour un coût différentiel total sur trois ans de 13 266 975 \$. L'ACMTS n'a pas été en mesure de lever adéquatement les incertitudes quant aux traitements ultérieurs.

Comité d'experts en examen du PPEA

Membres du Comité

Les D^{rs} Maureen Trudeau (présidente), Jennifer Bell, Matthew Cheung, Winson Cheung, Michael Crump, Leela John, Christian Kollmannsberger, Christopher Longo, Catherine Moltzan, Anca Prica, Adam Raymakers, Patricia Tang, Marianne Taylor et W. Dominika Wranik, MM. Daryl Bell et Cameron Lane, et M^{me} Amy Peasgood.

Date de la réunion : Le 8 juin 2022

Absences : Un membre est absent.

Conflits d'intérêts : Aucun.