

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

# Sélinexor (Xpovio)

**Indication** : Dans le traitement du myélome multiple.

**Promoteur** : FORUS Therapeutics

**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 chez un 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 Xpovio?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Xpovio dans le traitement du myélome multiple, sous réserve de certaines conditions.

### Quels sont les patients admissibles?

Xpovio ne doit être remboursé dans le traitement du myélome multiple que chez l'adulte ayant déjà reçu au moins un traitement.

### Quelles sont les conditions de remboursement?

Xpovio ne doit être remboursé que s'il est prescrit par un spécialiste, s'il est administré en combinaison avec le bortézomib et la dexaméthasone, et si son coût est réduit.

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

- Les données probantes provenant d'un essai clinique montrent que Xpovio retarde la progression du myélome multiple lorsqu'il est ajouté au bortézomib et à la dexaméthasone.
- Xpovio comble certains besoins soulevés par les patients; il s'agit d'une option thérapeutique supplémentaire administrée en partie par voie orale et qui montre un ralentissement de la progression de la maladie.
- À la lumière de l'évaluation menée par l'ACMTS sur les données d'économie de la santé, Xpovio ne représente pas une bonne valeur pour le système de santé au prix courant accessible au public. Une réduction de prix est donc nécessaire.
- En raison des limites de l'analyse d'impact budgétaire soumise, l'ACMTS n'est pas en mesure de déterminer le coût total pour les régimes d'assurance médicaments.

## Autres renseignements

### Qu'est-ce que le myélome multiple?

Le myélome multiple est un cancer des plasmocytes (les globules blancs qui fabriquent les anticorps) représentant entre 10 % et 15 % de tous les cancers du sang; il est plus fréquent chez les personnes âgées.

### Besoins non comblés en contexte de myélome multiple

De nombreux patients atteints de myélome multiple ne répondent pas aux traitements initiaux et leur maladie s'aggrave, entraînant le besoin d'essayer différents traitements.

### Combien coûte Xpovio?

Le traitement par Xpovio devrait coûter environ 11 000 \$ par patient pour chaque cycle de 28 jours. Lorsqu'il est administré en combinaison avec le bortézomib et la dexaméthasone, ce traitement devrait coûter 13 629 \$ par patient pour chaque cycle de 28 jours.

## Recommandation

Le Comité d'experts en examen du PPEA (CEEP) de l'ACMTS recommande le remboursement du sélinexor en combinaison avec le bortézomib et la dexaméthasone (SVd) dans le traitement du myélome multiple (MM) chez l'adulte ayant déjà reçu au moins un traitement, sous réserve des conditions énoncées dans le [tableau 1](#).

## Justification

Un essai clinique randomisé de phase III, multicentrique et mené en mode ouvert (BOSTON; N = 402) montre que le traitement par le schéma SVd procure un bénéfice clinique ajouté par rapport au traitement par le schéma bortézomib et dexaméthasone (Vd) chez des patients atteints de MM qui ont déjà reçu au moins un traitement. Dans cet essai, l'analyse intermédiaire, qui est considérée comme étant l'analyse finale, montre une amélioration statistiquement significative et d'importance clinique de la survie sans progression (SSP) pour le schéma SVd par rapport au schéma Vd (rapport des risques instantanés [RRI] = 0,7020; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,5279 à 0,9335; P = 0,0075). La qualité de vie liée à la santé (QVLS) y est évaluée, mais n'est pas comparée en bonne et due forme entre les groupes de traitement; toutefois, les données probantes disponibles laissent entendre qu'il n'y a aucune différence entre les patients du groupe SVd et ceux du groupe Vd. La thrombocytopénie, les effets toxiques gastro-intestinaux (p. ex., diarrhée, nausée et vomissement), la perte d'appétit et de poids et les effets toxiques oculaires (p. ex., cataractes) surviennent plus souvent dans le groupe du schéma SVd que dans celui du schéma Vd. Le CEEP reconnaît que bien que ces événements indésirables (EI) ne soient pas négligeables, ils peuvent être traités par l'intermédiaire de traitements symptomatiques, d'une surveillance et d'une réduction de dose.

Un besoin est à combler en matière de nouveaux traitements efficaces au-delà de la première et de la deuxième intention, car les options thérapeutiques sont limitées et associées à de courtes périodes de rémission. Les patients mentionnent que le besoin de traitements efficaces est le plus important après la deuxième intention. Des effets secondaires maîtrisables et l'accès à une équipe de soins attentionnée et disponible sont d'autres besoins importants soulevés par les patients. Ils expriment l'importance de leur qualité de vie et leur préférence pour un traitement accessible et ambulatoire (soulignant une préférence pour les traitements administrés par voie orale par rapport aux injections par voie sous-cutanée ou intraveineuse et la diminution du nombre de visites à l'hôpital pour recevoir le traitement). À la lumière de toutes les données probantes, le CEEP conclut que le schéma SVd comble certains de ces besoins en ce qui concerne la possibilité d'une option thérapeutique supplémentaire qui est administrée en partie par voie orale et qui montre une amélioration de la SSP.

Le rapport cout/efficacité du schéma SVd est très incertain en raison des limites liées à l'approche de modélisation choisie, de l'absence d'information clinique sur des comparaisons directes pour la plupart des comparateurs et de l'incertitude associée à l'administration d'un traitement ultérieur après une progression de la maladie. Ainsi, il n'est pas possible d'estimer le rapport cout/efficacité d'un scénario de référence chez les patients atteints de MM qui ont déjà reçu d'un à trois traitements.

Le Comité se penche sur les analyses exploratoires menées par l'ACMTS, qui prennent en considération le rapport cout/efficacité du schéma SVd par rapport à celui du schéma Vd à partir des données de l'essai BOSTON, et détermine que le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) pourrait atteindre 10 884 623 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ). Ainsi, une réduction du prix du schéma SVd serait nécessaire pour que le RCED passe sous la barre des 50 000 \$ l'AVAQ gagnée comparativement au schéma Vd. Il n'y a pas suffisamment de données probantes qui donnent à penser que le schéma SVd procure un bénéfice clinique supplémentaire comparativement aux traitements remboursés utilisés contre le MM. Par conséquent, le schéma SVd ne doit pas coûter plus cher que les autres options remboursées actuellement.

**Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification**

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
<b>Amorce du traitement</b>		
<p>1. Le traitement par le schéma SVd n'est remboursé que lorsqu'il est amorcé chez l'adulte (<math>\geq 18</math> ans), dans l'une ou l'autre des situations suivantes :</p> <p>1.1. MM confirmé par un examen histologique;</p> <p>1.2. avoir déjà reçu au moins un traitement.</p>	<p>Les données probantes de l'essai BOSTON montrent que le traitement par le schéma SVD entraîne une amélioration statistiquement significative et d'importance clinique de la SSP chez l'adulte atteint de MM ayant déjà reçu au moins un traitement.</p>	<p>Conformément à l'essai BOSTON, un traitement antérieur par le bortézomib ou un autre IP devrait être permis, pourvu que tous les critères suivants soient remplis :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>la meilleure réponse obtenue par un traitement antérieur par le bortézomib à n'importe quel moment est égale ou supérieure à une réponse partielle et celle du dernier traitement par un IP (seul ou en combinaison) est égale ou supérieure à une réponse partielle;</li> <li>le patient n'a pas abandonné le traitement par le bortézomib en raison d'un effet toxique de grade <math>\geq 3</math>;</li> <li>le patient ne doit avoir reçu aucun traitement par un IP depuis au moins six mois avant le premier jour du traitement par le schéma SVd.</li> </ol> <p>De l'avis des cliniciens experts, le traitement par le schéma SVd devrait être permis chez les patients atteints d'une leucémie à plasmocytes ou d'une amylose systémique à chaînes légères, car ces patients seraient traités dans la pratique clinique et pourraient tirer profit de ce traitement.</p>
<b>Renouvellement</b>		
<p>2. Le traitement par le schéma SVd est renouvelé chez les patients qui montrent une réponse et une tolérance au traitement :</p> <p>2.1. une réponse est définie comme étant au moins une stabilisation de la maladie selon les critères de l'IMWG.</p>	<p>Le CEEP reconnaît la réponse définie selon les critères de l'IMWG (c.-à-d. réponse partielle ou mieux) utilisés dans l'essai BOSTON; toutefois, il estime qu'au moins une stabilisation de la maladie constitue également un critère acceptable de réponse.</p>	—

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
3. La réponse au traitement est évaluée chez les patients toutes les quatre à cinq semaines au départ, puis tous les deux ou trois mois, à la discrétion du médecin.	D'après l'avis des cliniciens experts, la réponse au traitement peut être évaluée toutes les quatre semaines au départ. Par la suite, le suivi peut être moins fréquent (tous les deux ou trois mois) si la réponse est stable à long terme et que les effets toxiques sont prévisibles et maîtrisables.	—
<b>Prescription</b>		
4. Le schéma SVd n'est prescrit que par des cliniciens expérimentés dans les domaines suivants : 4.1. la prise en charge chez les patients du MM; 4.2. les effets indésirables liés au sélinexor.	Cette condition vise à ce que le traitement soit prescrit seulement aux patients chez qui il est approprié et à ce que les effets indésirables soient pris en charge rapidement de façon optimale.  La fréquence des effets toxiques gastro-intestinaux (p. ex., diarrhée, nausée et vomissement), de la perte d'appétit et de poids et des effets toxiques oculaires (p. ex., cataractes) nécessite des traitements symptomatiques et une surveillance.	—
5. Le sélinexor n'est prescrit et remboursé qu'en combinaison avec le bortézomib et la dexaméthasone.	Conformément à l'indication approuvée par Santé Canada, le sélinexor est indiqué en combinaison avec le bortézomib et la dexaméthasone.	—
<b>Prix</b>		
6. Une baisse de prix.	L'ACMTS a entrepris une analyse de réduction de prix à l'aide du modèle du promoteur reposant sur une autre série d'hypothèses relatives à la SSP, à la SG et aux valeurs d'utilité associées aux états de santé. Selon cette analyse, une réduction de prix d'au moins 93 % du sélinexor serait nécessaire pour que le RCED passe sous la barre des 50 000 \$ l'AVAQ gagnée comparativement au schéma Vd. Si le schéma SVd procure un bénéfice de SG soutenu et durable, une réduction de prix de 81 % pourrait alors être suffisante pour qu'il soit rentable par rapport au schéma Vd.	—

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
	<p>Il n'y a pas suffisamment de données probantes qui donnent à penser que le schéma SVd procure un bénéfice clinique supérieur à celui des autres traitements remboursés utilisés contre le MM. Par conséquent, le schéma SVd ne doit pas coûter plus cher que les autres options remboursées actuellement.</p>	

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; IMWG = International Myeloma Working Group; IP = inhibiteur du protéasome; MM = myélome multiple; RCED = rapport cout/efficacité différentiel; SG = survie globale; SSP = survie sans progression; SVd = sélinexor en combinaison avec le bortézomib et la dexaméthasone; Vd = bortézomib et dexaméthasone

## Points de discussion

- En ce qui concerne le paysage thérapeutique actuel du MM au Canada, le CEEP partage l'avis des cliniciens experts selon lequel les schémas thérapeutiques à base de lénalidomide ne constituent pas un comparateur pertinent et que les schémas à base de daratumumab passeront probablement au traitement de première intention chez les patients inadmissibles à la greffe. Il estime également, à l'instar des groupes de cliniciens et de défense des intérêts des patients, que les options thérapeutiques sont limitées chez les patients atteints de MM au-delà du traitement de deuxième intention.
- En ce qui concerne la pertinence du comparateur (Vd) dans l'essai BOSTON, le CEEP est d'accord avec les cliniciens experts pour dire que le schéma Vd ne constitue pas un comparateur approprié dans le paysage thérapeutique actuel du MM au Canada. Toutefois, au moment du recrutement des patients dans l'essai BOSTON, le traitement de référence était peut-être différent.
- Bien qu'une amélioration de la SSP par rapport au schéma Vd soit démontrée dans l'essai BOSTON, une incertitude demeure quant au bénéfice clinique du schéma SVd par rapport aux comparateurs pertinents, car il n'existe aucun essai comparatif direct mené avec de tels comparateurs. Le CEEP se penche sur les comparaisons de traitements indirectes (CTI) soumises par le promoteur et des CTI publiées qui comparent le schéma SVd à des comparateurs pertinents. Les résultats des CTI découlent de données probantes incertaines attribuables aux limites méthodologiques (p. ex., absence d'une analyse de sensibilité sur la prise antérieure de lénalidomide et aucun ajustement pour tenir compte du passage d'un groupe de traitement à un autre), aux grands IC associés aux estimations ponctuelles et à l'hétérogénéité des patients.
- Certains schémas thérapeutiques contre le MM requièrent une injection par voie intraveineuse (p. ex., daratumumab, carfilzomib), une injection par voie sous-cutanée (p. ex., bortézomib) et une administration par voie orale (p. ex., lénalidomide, dexaméthasone), et le sélinexor représente une cible thérapeutique, qui est l'administration par voie orale, souhaitée par les patients. Le CEEP se penche sur la préférence des patients pour une diminution du nombre de visites à l'hôpital pour recevoir leur traitement, ce qui entraîne une amélioration de la qualité de vie. Le schéma SVd est une trithérapie; bien que le sélinexor et la dexaméthasone soient administrés par voie orale, le bortézomib est administré par injection sous-cutanée, ce qui nécessite des visites à la clinique.

- Le CEEP se penche sur le profil de toxicité du schéma SVd et note la fréquence des effets toxiques gastro-intestinaux (p. ex., diarrhée, nausée et vomissement), de la perte d'appétit et de poids et des effets toxiques oculaires (p. ex., cataractes). Les EI associés au schéma SVd ne sont pas négligeables et l'adoption du traitement peut être difficile au départ; toutefois, on s'attend à ce que ces EI soient maîtrisables par l'intermédiaire de traitements symptomatiques, d'une surveillance et d'une réduction de dose ainsi que de l'utilisation clinique du schéma SVd au fil du temps.
- Bien que le taux de SSP soit plus élevé dans le groupe SVd que dans le groupe Vd, ce n'est pas le cas en ce qui concerne le laps de temps écoulé avant l'abandon du traitement (TAT). On s'attendait à ce qu'une amélioration de la SSP se traduise par un TAT plus long dans le groupe du traitement à l'étude que dans le groupe témoin; toutefois, ce n'est pas ce que montre l'essai BOSTON. Les EI entraînant l'abandon du traitement sont plus fréquents dans le groupe du schéma SVd que dans celui du schéma Vd.
- Bien que la QVLS fasse l'objet d'une analyse exploratoire dans l'essai BOSTON, les résultats semblent indiquer qu'il n'y a aucune différence entre les patients du groupe SVd et ceux du groupe Vd; toutefois, les scores relatifs à la vision floue sont plus élevés dans le groupe SVd. Étant donné le nombre plus élevé de cas de cataractes dans le groupe SVd, une surveillance de la vision s'impose.
- Le CEEP se penche sur l'incertitude liée au rapport cout/efficacité du schéma SVd causée par l'approche de modélisation utilisée par le promoteur et l'absence de données probantes cliniques robustes qui comparent le schéma SVd à des traitements utilisés plus souvent. Aucune donnée probante clinique ne montre un bénéfice différentiel par rapport aux schémas remboursés actuellement ni l'influence du profil de toxicité du schéma SVd sur le rapport cout/efficacité.

## Contexte

Le sélinexor est approuvé par Santé Canada en combinaison avec le bortézomib et la dexaméthasone dans le traitement du MM chez l'adulte ayant déjà reçu au moins un traitement. Il s'agit d'un inhibiteur sélectif de l'exportation nucléaire (SINE) réversible qui inactive l'exportine 1 (XPO1). L'inhibition de la XPO1 par le sélinexor entraîne une diminution du nombre de cellules cancéreuses en interrompant le cycle cellulaire, en réduisant la présence d'oncoprotéines et en provoquant la mort cellulaire. Le sélinexor montre une activité antitumorale lorsqu'il est combiné au bortézomib et à la dexaméthasone, y compris dans des modèles *in vivo* résistants aux inhibiteurs du protéasome (IP). Il est donc administré en combinaison avec le bortézomib et la dexaméthasone. Il est offert en comprimés de 20 mg; la posologie recommandée dans la monographie du produit est de 100 mg par voie orale une fois par semaine le jour 1 de chaque semaine.

Le MM est un cancer des plasmocytes causé par la multiplication de cellules cancéreuses dans la moelle osseuse. Au Canada, plus de 3 000 nouveaux cas de MM sont diagnostiqués par année, le nombre de cas étant légèrement plus élevé chez les hommes que chez les femmes. Il est généralement incurable, la survie médiane des patients étant à peine supérieure à cinq ans, et pendant ce temps, les patients peuvent recevoir quatre traitements différents ou plus. Il s'agit d'une maladie hétérogène qui touche généralement les personnes âgées à partir d'environ 65 ans. L'issue des patients peut dépendre de nombreux facteurs, dont le stade de la maladie, les indicateurs du pronostic et le traitement précoce de la maladie symptomatique pour limiter ou éviter les lésions aux organes. Les patients peuvent présenter au départ les symptômes suivants : douleur osseuse, lésions lytiques, anémie,



fatigue, infections, perte de poids, hypercalcémie et insuffisance rénale. Ils peuvent également présenter des anomalies cytogénétiques qui influencent le cours de la maladie, la réponse au traitement et le pronostic global.

Le paysage thérapeutique du MM a changé considérablement au cours des dernières années, grâce à l'arrivée de nouveaux traitements en contexte de MM nouvellement diagnostiqué, récidivant ou réfractaire. Les options thérapeutiques des patients dépendent de leur admissibilité à la greffe de moelle osseuse. Dans la pratique clinique au Canada, la plupart des patients recevront un schéma à base de lénalidomide. Lorsque survient la récurrence, le traitement dépend des facteurs liés au patient, dont l'âge, les affections comorbides et les traitements antérieurs. La plupart des patients recevront un schéma à base de daratumumab. Au fil de la progression de la maladie, d'autres options thérapeutiques peuvent comprendre des schémas à base de carfilzomib, de pomalidomide, d'isatuximab ou de bélantamab; le remboursement de ces schémas varie d'une province et d'un territoire à l'autre et, dans certains cas, les traitements ne sont offerts que par l'intermédiaire d'un programme d'accès spécial.

## Sources d'information utilisées par le Comité

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

- une revue portant sur un essai clinique de phase III à répartition aléatoire contre traitement de référence, multicentrique et mené en mode ouvert chez des adultes atteints de MM réfractaire ou récidivant (MMRR) qui ont déjà reçu d'un à trois schémas thérapeutiques contre cette maladie;
- les points de vue des patients, recueillis par un groupe de défense des intérêts des patients : Myélome Canada;
- les observations des régimes d'assurance médicaments publics et des organismes de lutte contre le cancer qui prennent part au processus d'examen de l'ACMTS;
- les avis de deux cliniciens spécialistes possédant une expertise dans le diagnostic et le traitement du MM;
- les observations présentées par deux groupes de cliniciens : le Comité consultatif sur les médicaments contre les maladies hématologiques de Santé Ontario-Action Cancer Ontario (CCM-MH de SO-ACO) et le Canadian Myeloma Research Group (CMRG);
- une revue portant sur une métaanalyse en réseau (MR) soumise par le promoteur et trois MR publiées;
- une analyse du modèle pharmacoéconomique et du rapport soumis par le promoteur.

## Points de vue des parties prenantes

### Observations de patients

Un groupe de défense des intérêts des patients, Myélome Canada, a fourni des observations sur le sélinexor en combinaison avec le bortézomib et la dexaméthasone dans le traitement du MM chez l'adulte. Il a réalisé un sondage en ligne diffusé par courriel et sur les médias sociaux auprès de patients et d'aidants de partout au Canada du mois de décembre 2021 au mois de janvier 2022. Selon Myélome Canada, les patients considèrent qu'il est extrêmement

important de maîtriser des symptômes tels que les infections, les problèmes rénaux, la mobilité et la neuropathie liée au myélome. Ils indiquent également que ces symptômes entraînent des répercussions importantes sur leur capacité de se déplacer, de travailler, de faire de l'exercice et de se concentrer. Les frais de stationnement et de déplacement, le coût des médicaments, la perte de revenus entraînée par l'absentéisme au travail et la perte de revenus de retraite entraînée par une retraite précoce sont les répercussions financières les plus importantes du traitement contre le myélome. Les patients recevant le traitement par le bortézomib et la dexaméthasone indiquent que la fatigue, la diarrhée et les nausées sont « intolérables ». Les effets secondaires « tolérables » sont l'anémie et la thrombocytopénie. De nombreux patients soulignent que la neuropathie périphérique est un effet secondaire et un symptôme important à maîtriser et dont il faut réduire la gravité. Trois répondants au sondage ont déjà reçu le schéma SVd en participant à l'essai BOSTON; deux d'entre eux n'ont connu aucune récurrence depuis qu'ils ont reçu ce traitement, tandis que le troisième a connu une récurrence dans les trois mois suivant le traitement et il reçoit actuellement un autre traitement. La nausée est signalée comme étant un effet secondaire « quelque peu tolérable », tandis que la diarrhée, la neuropathie périphérique et les vomissements sont « quelque peu intolérables ». La thrombocytopénie, l'anémie, la fatigue, la perte d'appétit et la perte de poids sont d'autres effets secondaires déclarés par les patients. L'un des patients indique que le schéma de l'essai était très efficace pour aider à maîtriser le myélome, tandis que l'autre indique qu'il était quelque peu inefficace. Les répondants mentionnent des aspects importants à prendre en considération dans la mise au point de nouveaux traitements : l'efficacité du traitement, la qualité de vie, l'accessibilité et la portabilité du traitement, la maîtrise des effets secondaires et l'accès à une équipe de soins attentionnée et disponible. Les effets secondaires considérés le plus souvent par les patients comme étant importants à éviter lorsque l'on envisage de nouveaux traitements sont les infections, les vomissements, la douleur, la confusion, la perte d'appétit et la neuropathie. De nombreux patients préfèrent l'administration par voie orale à l'injection par voie sous-cutanée ou à la perfusion intraveineuse. De nombreux répondants indiquent que la réduction des déplacements à un centre de cancérologie ou à un hôpital pour recevoir leur traitement auraient des répercussions positives sur leur qualité de vie.

## Observations de cliniciens

### Cliniciens experts consultés par l'ACMTS

Un besoin est à combler en matière de traitements qui améliorent la survie, apportent des périodes de rémission plus profondes et plus longues et améliorent les symptômes et les complications liés à la maladie, comme la douleur et l'insuffisance rénale. En outre, ces traitements auraient moins de répercussions négatives importantes sur la qualité de vie du patient et nécessiteraient des visites moins fréquentes à la clinique. La plupart des patients qui suivent les traitements offerts actuellement connaîtront une récurrence. Il s'agit de traitements palliatifs qui peuvent prolonger la vie des patients, mais qui n'offrent aucune option de guérison. Les patients finiront par devenir réfractaires aux traitements offerts. Les patients présentant un risque cytogénétique élevé et qui ne sont pas admissibles à la greffe s'exposent à un risque particulièrement élevé de progression de la maladie et de perspectives médiocres. Les effets indésirables de certains traitements ont une incidence sur la tolérabilité et l'efficacité. De nombreuses options thérapeutiques sont administrées aux patients par voie intraveineuse ou sous-cutanée à un centre de cancérologie aussi souvent qu'une ou deux fois par semaine, entraînant un fardeau énorme pour les patients, les aidants et les centres de traitement. Le sélinexor pourrait être une option intéressante pour les patients, car il s'administre par voie orale une fois par semaine seulement, réduisant possiblement le nombre de visites à la clinique. Le sélinexor ne provoquerait aucun changement important

dans le paradigme thérapeutique, et il existe d'autres traitements contre le MM. Toutefois, son mécanisme d'action diffère de celui d'autres traitements offerts actuellement contre le MM, ce qui peut s'avérer efficace chez les patients qui deviennent résistants aux traitements qui ciblent d'autres voies. D'autres schémas seraient probablement privilégiés avant celui à base de sélinexor. Son profil de toxicité est également différent de celui des autres classes de médicaments. Il n'y a pas de caractéristiques précises qui feraient d'un patient un meilleur candidat au traitement par le sélinexor. Les patients présentant déjà une anorexie, une perte de poids ou des nausées ne seraient pas de bons candidats à ce traitement, car le profil d'effets secondaires du sélinexor est associé à ces symptômes.

La réponse des patients au traitement est évaluée généralement par l'intermédiaire du dosage de la protéine monoclonale et des chaînes légères libres sériques; à partir de ces évaluations, une réponse d'importance clinique correspondrait à au moins une réponse partielle soutenue. Dans certains cas, la stabilisation de la maladie peut également être considérée comme un bénéfice acceptable chez les patients. L'amélioration des complications liées au cancer, comme l'anémie, l'insuffisance rénale, l'hypercalcémie et la douleur liée à la tumeur, est également prise en considération lorsque l'on évalue la réponse du patient. En général, une réponse importante au traitement devrait se traduire par une amélioration de la survie globale (SG) et de la SSP. L'amélioration de la qualité de vie, des symptômes liés au myélome et des effets toxiques du traitement sont également des critères d'évaluation importants lorsque l'on évalue la réponse des patients au traitement. En général, elle est évaluée toutes les quatre semaines, bien qu'une surveillance moins fréquente puisse être justifiée si les patients montrent une réponse stable à long terme et présentent des effets toxiques prévisibles et maîtrisables.

L'abandon du traitement devrait dépendre de la progression de la maladie du patient, établie lorsque le patient n'y répond plus et qu'un changement de traitement s'impose. Des effets toxiques ou des EI importants qui ne peuvent être maîtrisés par des traitements symptomatiques ou des modifications posologiques entraînent également l'abandon du traitement. L'administration des traitements nécessitera le recours à une clinique d'hématologie ou d'oncologie ou l'équivalent. Des médecins expérimentés dans le traitement du MM, comme un hématologue ou un oncologue, assureraient le traitement et le suivi des patients. L'approbation du daratumumab en contexte de première intention devrait entraîner des changements dans le paradigme thérapeutique des patients atteints de MM. La plupart des patients recevront probablement le daratumumab, le lénalidomide et la dexaméthasone (DRd) comme traitement de première intention; par conséquent, ces patients ne recevront pas de schémas à base de daratumumab lorsque surviendra la récurrence. L'intention de traitement suivante sera probablement une combinaison de schémas comprenant le bortézomib et un autre IP (p. ex., cyclophosphamide, bortézomib et dexaméthasone [CyBorD] ou carfilzomib et dexaméthasone). Le sélinexor pourrait être envisagé comme option de deuxième intention; cependant, l'utilisation du schéma SVd pourrait être plus probable dans les traitements ultérieurs.

### Groupes de cliniciens

Deux groupes de cliniciens ont présenté des observations sur le schéma SVd dans le traitement du MM chez l'adulte : le CCM-MH de SO-ACO (7 médecins) et le CMRG (13 médecins). En général, les deux groupes sont d'avis que l'amélioration de la SG, de la SSP, des symptômes liés à la maladie et de la QVLS constitue des objectifs importants du traitement idéal. Le groupe du CCM-MH de SO-ACO indique qu'à l'heure actuelle, le besoin le plus important à combler chez les patients se situe après le traitement de deuxième intention;

les patients chez qui le traitement par le daratumumab échoue en contexte de deuxième intention pourraient avoir l'option d'utiliser ce schéma en contexte de troisième intention. Le CMRG exprime le besoin de nouvelles classes de médicaments contre le myélome pour compléter l'offre de traitements et améliorer la commodité des patients grâce à un mode d'administration par voie orale et à de meilleurs profils de toxicité. Les deux groupes s'accordent pour dire que les patients chez qui le besoin du schéma à base de sélinexor est le plus grand sont ceux atteints de MMRR réfractaire aux immunomodulateurs, aux IP et aux anticorps monoclonaux anti-CD38. Le CMRG précise également que les patients présentant une insuffisance rénale et des caractéristiques à risque élevé (p. ex., risque cytogénétique élevé, atteinte extramédullaire ou maladie très proliférative) sont ceux chez qui le besoin de ce traitement est le plus grand.

Le sélinexor est accessible actuellement par l'intermédiaire de programmes d'accès spéciaux, et le CMRG reconnaît qu'il est différent des autres traitements offerts à l'heure actuelle pour ce qui est de la voie d'administration, du profil d'effets secondaires et des besoins en matière de traitements symptomatiques. Les médecins canadiens mentionnent que des traitements qui diffèrent des options thérapeutiques offertes actuellement, comme celui par le sélinexor, sont nécessaires pour les patients chez qui la maladie a progressé au cours des traitements remboursés, mais qui ne sont pas encore admissibles aux soins palliatifs. Le CCM-MH de SO-ACO exprime une incertitude quant au rang précis qu'occuperait le schéma SVd dans le paradigme thérapeutique actuel. Toutefois, de façon générale, les deux groupes sont d'avis que les traitements à base de daratumumab ou d'isatuximab seraient privilégiés comme schémas de deuxième intention avant de recommander le schéma SVd. Ils ajoutent que ce médicament n'influencerait aucunement l'ordre d'administration des traitements en usage dans la pratique courante.

Les deux groupes de cliniciens reconnaissent que l'admissibilité des patients serait déterminée par le médecin ou l'hématologue traitant. Le CCM-MH de SO-ACO ne précise aucun critère précis pour les patients chez qui le traitement conviendrait le moins, bien que le CMRG indique que les patients ayant reçu un diagnostic récent de MM seraient ceux chez qui le schéma SVd conviendrait le moins. Les deux groupes indiquent que la réponse des patients au traitement serait évaluée à l'aide des critères classiques de réponse propres au myélome. Une réponse d'importance clinique au traitement dans le contexte de la maladie avancée comprend une diminution des valeurs des critères de la maladie mesurable. Les deux groupes sont d'avis que la réponse des patients au traitement serait évaluée chaque cycle ou environ tous les mois. Ils ajoutent que l'abandon du traitement reposerait sur la progression de la maladie et la toxicité et que le schéma SVd serait administré en consultation externe, dans les cliniques d'hématologie et dans les centres hospitaliers.

### Observations des régimes d'assurance médicaments

Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS ont fourni des conseils sur les questions potentielles de mise en œuvre soulevées par les régimes d'assurance médicaments.

**Tableau 2 : Réponses aux questions des régimes d'assurance publics**

Questions de mise en œuvre	Réponse
<b>Comparateurs pertinents</b>	
<p>L'essai BOSTON compare le schéma SVd au schéma Vd administré deux fois par semaine dans le traitement du myélome chez des patients qui ont déjà reçu au moins un traitement, mais pas plus de trois. Au moment de la présentation des commentaires du GCP, le schéma Vd est un comparateur plus approprié si le schéma SVd est utilisé plus tard dans les traitements ultérieurs (p. ex., schéma de quatrième intention).</p> <p>Le GCP fait remarquer que la posologie du bortézomib utilisée dans le groupe du schéma Vd de l'essai BOSTON est de deux fois par semaine, tandis que dans la plupart des provinces et des territoires, le bortézomib et la dexaméthasone sont administrés une fois par semaine.</p>	<p>Les cliniciens experts sont d'avis que le schéma Vd administré en deuxième ou en troisième intention ne constitue pas un comparateur pertinent si l'on se fie au traitement de référence utilisé dans la pratique clinique actuelle. La fréquence d'administration du schéma Vd établie à deux fois par semaine dans le groupe comparateur de l'essai BOSTON n'est pas utilisée souvent dans la pratique clinique. De plus, le schéma Vd est rarement utilisé seul et fait habituellement partie d'une trithérapie.</p> <p>Le CEEP partage l'avis des cliniciens experts selon lequel la fréquence d'administration bihebdomadaire du schéma Vd dans le groupe du comparateur de l'essai BOSTON est rarement utilisée dans la pratique clinique. Les provinces et les territoires pourraient envisager l'administration du bortézomib et de la dexaméthasone une fois par semaine. Le CEEP est également d'avis que le schéma Vd est rarement utilisé seul et qu'il fait habituellement partie d'une trithérapie.</p>
<b>Amorce du traitement</b>	
<p>Le schéma SVd devrait-il être utilisé chez les patients atteints de MM réfractaire au bortézomib?</p>	<p>Les cliniciens experts s'accordent pour dire que les patients qui sont réfractaires au bortézomib peuvent ne plus répondre à ce traitement. Les patients qui sont réfractaires à un IP sont exclus de l'essai BOSTON.</p> <p>À l'instar des cliniciens experts, le CEEP est d'avis que les patients qui sont réfractaires au bortézomib ne répondraient probablement pas au traitement par le schéma SVd. Il estime que, conformément à l'essai BOSTON, un traitement antérieur par le bortézomib ou un autre IP devrait être permis, pourvu que tous les critères suivants soient remplis :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• la meilleure réponse obtenue par un traitement antérieur par le bortézomib à n'importe quel moment est au moins une réponse partielle et celle du dernier traitement par un IP (seul ou en combinaison) est au moins une réponse partielle;</li> <li>• le patient n'a pas abandonné le traitement par le bortézomib en raison d'un effet toxique de grade <math>\geq 3</math>;</li> <li>• le patient ne doit avoir reçu aucun traitement par un IP depuis au moins six mois avant le premier jour du traitement par le schéma SVd.</li> </ul>
<p>Les patients atteints d'une leucémie à plasmocytes ou d'une amylose systémique à chaînes légères sont exclus de l'essai BOSTON. Les patients atteints de ces maladies devraient-ils ne pas être admissibles au traitement par le schéma SVd?</p>	<p>Les cliniciens experts sont d'avis que les critères d'admissibilité de l'essai BOSTON sont restrictifs et que bien que les patients atteints d'une leucémie à plasmocytes ou d'une amylose systémique à chaînes légères soient exclus de l'essai BOSTON, ils seraient traités de façon similaire dans la pratique clinique et pourraient tirer profit du traitement par le schéma SVd.</p>

Questions de mise en œuvre	Réponse
<b>Prescription du traitement</b>	
	À l'instar des cliniciens experts, le CEEP juge que les patients exclus de l'essai BOSTON seraient probablement traités dans la pratique clinique et pourraient tirer profit du traitement par le schéma SVd. Par conséquent, le CEEP estime que ces patients devraient être autorisés à recevoir le schéma SVd, car ils seraient traités de façon similaire dans la pratique clinique et pourraient tirer profit du traitement par le schéma SVd.
Dans l'essai, une augmentation de la dose de sélinexor à 120 mg par semaine à partir du cycle 3 peut être envisagée chez les patients traités par le schéma SVd qui n'obtiennent pas au moins une réponse partielle au cours des deux premiers cycles, tolèrent bien la dose de 100 mg administrée toutes les semaines et ne connaissent aucun événement indésirable au moment de la phase d'augmentation de la dose.	Le CEEP est d'avis qu'il serait approprié d'augmenter la dose conformément à l'essai BOSTON.
La durée des cycles du bortézomib et de la dexaméthasone lorsqu'ils sont combinés au sélinexor n'est pas la même que celle de la combinaison bortézomib-dexaméthasone (cycle de 28 jours) à laquelle les centres de cancérologie sont habitués, ce qui peut entraîner des erreurs médicales.	Le CEEP prend acte de l'énoncé des régimes d'assurance médicaments et mentionne également qu'il existe d'autres exemples de schémas où la durée du cycle n'est pas de 28 jours, comme le schéma VMP. Le CEEP estime que cette différence quant à la durée des cycles est gérable.
La fréquence des cataractes avec la prise du sélinexor en combinaison avec le bortézomib et la dexaméthasone nécessite-t-elle une consultation auprès d'un ophtalmologiste?	L'essai BOSTON exige également un examen ophtalmique par un optométriste ou un ophtalmologiste avant l'administration de la première dose du traitement et à la fin du traitement. Cet examen est répété au cours de l'essai s'il est indiqué de le faire sur le plan clinique (p. ex., surveillance de cataractes ou de troubles visuels préexistants). Les cliniciens experts sont d'accord sur le fait que la fréquence des cataractes au cours du traitement est plus élevée que celle qui est attendue. Par conséquent, les cliniciens peuvent envisager une surveillance plus fréquente des problèmes de vision chez les patients.  Le CEEP, à l'instar des cliniciens experts, juge qu'un examen supplémentaire peut s'avérer nécessaire chez les patients traités par le sélinexor, car dans l'essai BOSTON, la fréquence des cataractes est plus élevée dans ce groupe de traitement que dans celui du schéma Vd.
La fréquence des effets toxiques gastro-intestinaux, surtout la diarrhée, les nausées et vomissements et l'anorexie, nécessite des traitements symptomatiques. D'autres ressources seront nécessaires pour assurer la surveillance et le traitement des effets indésirables du sélinexor.	Le CEEP prend acte de l'avis des régimes d'assurance médicaments. Il souligne que le schéma SVd ne devrait être prescrit que par des cliniciens expérimentés dans le traitement du MM et des effets indésirables associés au sélinexor.
<b>Algorithme de financement</b>	
Le schéma SVd pourrait changer l'ordre d'administration des médicaments remboursés (dans les traitements antérieurs et ultérieurs).	Le CEEP prend acte de cet avis. Il ne s'attend pas à ce que le schéma SVd modifie l'ordre d'administration des traitements antérieurs ou ultérieurs qui sont remboursés; il estime plutôt, à l'instar des cliniciens experts, que les schémas à base de daratumumab passeront probablement au traitement de première intention chez les patients inadmissibles à la greffe, ce qui

Questions de mise en œuvre	Réponse
	modifierait le rang qu'occupent les médicaments remboursés dans le traitement de première intention et au-delà. Le CEEP fait remarquer que le MM réfractaire au bortézomib empêcherait probablement le remboursement des autres options thérapeutiques à base de bortézomib.
Le MM est un contexte thérapeutique complexe dont les traitements, les sous-populations et les produits concurrents sont multiples.	Le CEEP reconnaît la complexité du traitement du myélome et le besoin de cliniciens expérimentés dans le traitement de cette maladie.
Quelle est la place du schéma SVd dans le traitement? Dans quelles situations cliniques le schéma SVd serait-il préférable aux schémas remboursés existants (p. ex., DVd, DRd, KRd, Kd, Pd et lénalidomide-dexaméthasone)?	<p>Selon les critères d'admissibilité de l'essai BOSTON, les patients recevraient le schéma SVd en deuxième intention ou plus tard. Les cliniciens experts sont d'avis que le schéma SVd pourrait être utilisé en deuxième intention, bien qu'il serait probablement utilisé en troisième intention ou plus tard. D'autres schémas peuvent être préférables au schéma SVd, dont ceux à base de daratumumab. Des CTI soumises par le promoteur suggèrent également que d'autres schémas (c.-à-d. schémas à base de daratumumab) peuvent être privilégiés avant le schéma SVd.</p> <p>Le CEEP partage l'avis des cliniciens experts selon lequel le schéma SVd pourrait être administré en contexte de deuxième intention ou plus, mais que d'autres options thérapeutiques peuvent être privilégiées. Le CEEP souligne que si le schéma DRd administré en contexte de première intention est remboursé chez les patients inadmissibles à la greffe, le schéma SVd constitue une option possible chez ces patients en contexte de deuxième intention. Les autres options remboursées sont les schémas Pd, CyBorD et Kd.</p>
<b>Prestation de soins</b>	
Des examens de la vue sont nécessaires en raison de l'apparition de cataractes ou de l'aggravation de cataractes existantes.	Le CEEP et les cliniciens experts estiment qu'une surveillance supplémentaire peut s'avérer nécessaire chez les patients traités par le sélinexor en raison de la fréquence accrue de cataractes.
<b>Aspects systémique et économique</b>	
L'ampleur de l'impact budgétaire dépendra de la place du schéma SVd dans le traitement et des patients qui seront traités par le schéma SVd en contexte de quatrième intention.	Le CEEP prend acte de l'avis des régimes d'assurance médicaments.
Médicament coûteux	Le CEEP prend acte de l'avis des régimes d'assurance médicaments.

CEEP = Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA); CTI = comparaison de traitements indirecte; CyBorD = cyclophosphamide en combinaison avec le bortézomib et la dexaméthasone; DRd = daratumumab en combinaison avec le lénalidomide et la dexaméthasone; DVd = daratumumab en combinaison avec le bortézomib et la dexaméthasone; GCP = Groupe consultatif provincial; IP = inhibiteur du protéasome; Kd = carfilzomib et dexaméthasone; KRd = carfilzomib en combinaison avec le lénalidomide et la dexaméthasone; MM = myélome multiple; Pd = pomalidomide et dexaméthasone; SVd = sélinexor en combinaison avec le bortézomib et la dexaméthasone; Vd = bortézomib et dexaméthasone; VMP = bortézomib en combinaison avec le melphalan et la prednisone

## Données probantes cliniques

La revue systématique de l'ACMTS porte sur un essai clinique de phase III comparatif avec traitement de référence, multicentrique et mené en mode ouvert (essai BOSTON). Cet essai vise à comparer l'efficacité, la QVLS et l'innocuité du schéma SVd à celles du schéma Vd chez des patients atteints de MMRR ayant déjà reçu d'un à trois schémas contre le MM. Les patients sont répartis au hasard dans un rapport de 1:1 dans deux groupes, soit dans le groupe du schéma SVd ou dans celui du schéma Vd, et la stratification se fait en fonction du traitement antérieur de chaque patient par un IP (oui ou non) et du nombre de schémas reçus antérieurement contre le MM (1 ou > 1). Les critères d'inclusion sont la présence d'un MM confirmé par un examen histologique et mesurable conformément aux lignes directrices de l'International Myeloma Working Group chez l'adulte ayant déjà reçu d'un à trois schémas thérapeutiques contre cette maladie. Les patients doivent présenter des signes documentés de MM évolutif pendant ou après l'administration du dernier schéma. Les patients ayant déjà été traités par le bortézomib ou un autre IP sont admissibles s'ils remplissent certains critères. Ils doivent présenter un indice fonctionnel ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) de 2 ou moins. Les critères d'exclusion sont l'administration antérieure d'un SINE, dont le sélinexor, une tumeur maligne antérieure ayant nécessité un traitement ou qui montre des signes de récurrence et toute affection comorbide non maîtrisée. Les patients ne doivent présenter aucune neuropathie périphérique de grade supérieur à 2 ou une neuropathie de grade 2 ou plus accompagnée de douleur au début de l'essai, qu'ils prennent ou non des médicaments. Le critère d'évaluation principal de l'essai BOSTON est la SSP. Les principaux critères d'évaluation secondaires sont le taux de réponse globale (TRG), la fréquence des événements liés à la neuropathie périphérique de grade 2 ou plus et le taux de réponse correspondant à au moins une très bonne réponse partielle (TBRP) évalué par un comité d'examen indépendant (CEI). La SG, la durée de la réponse, le temps écoulé avant le prochain traitement, le délai de réponse et la QVLS sont d'autres critères d'évaluation secondaires.

En général, les caractéristiques dans les deux groupes de traitement (SVd et Vd) sont bien équilibrées. L'âge moyen des patients est de 65 ans (ÉT = 9,56) dans le groupe SVd et de 67 ans (ÉT = 9,35) dans le groupe Vd; la plupart des patients sont dans la tranche d'âge de 51 à 64 ans (36 % des patients du groupe SVd contre 31 % de ceux du groupe Vd), de 65 à 74 ans (39 % contre 41 %) ou de plus de 75 ans (17 % contre 23 %); une proportion moindre de patients sont âgés de 18 à 50 ans (8 % contre 5 %). La proportion d'hommes recrutés dans l'essai est légèrement supérieure (59 % des patients du groupe SVd contre 56 % de ceux du groupe Vd). La plupart des patients sont de race blanche (83 % des patients du groupe SVd contre 80 % de ceux du groupe Vd), sont d'origine ethnique autre qu'hispanique ou latine (88 % contre 91 %), n'ont jamais fumé (73 % contre 74 %), présentent un indice fonctionnel ECOG de 0 (35 % contre 37 %) ou de 1 (54 % contre 55 %), montrent au début de l'essai une clairance de la créatinine moyenne supérieure à 60 ml/min (71 % contre 66 %) et ne sont pas fragiles au début de l'essai (66 % contre 69 %). Au moment du diagnostic, environ le quart des patients (25 % des patients du groupe SVd contre 27 % de ceux du groupe Vd) sont atteints de MM au stade I comparativement à un tiers des patients atteints de MM au stade II (32 % contre 27 %) et à un tiers des patients atteints de MM au stade III (29 % contre 32 %). Au début de l'essai, plus de la moitié des patients sont atteints de MM actif à chaînes légères de type kappa (56 % des patients du groupe SVd contre 61 % de ceux du groupe Vd). Au moment de la sélection, les proportions de patients pour chaque stade de la maladie d'après l'International Staging System révisé sont de 29 % dans le groupe SVd contre 25 % dans le groupe Vd pour le stade I, de 60 % dans les deux groupes pour le stade II et de 6 % dans le groupe SVd contre



7 % dans le groupe Vd pour le stade III. Environ la moitié des patients présentent un risque cytogénétique élevé, la plupart des anomalies chromosomiques étant de type 1q21 (41 % des patients du groupe SVd contre 34 % de ceux du groupe Vd) comparativement à celles de type t(4;14) (11 % contre 14 %), de type del (17p)/p53 (11 % contre 8 %) ou de type t(14;16) (4 % contre 5 %). Le nombre moyen de traitements antérieurs contre le MM est de 1,7 dans les deux groupes de traitement; 51 % des patients du groupe SVd contre 48 % de ceux du groupe Vd en ont déjà reçu un comparativement à 33 % de ceux du groupe SVd contre 31 % de ceux du groupe Vd qui en ont déjà reçu deux et à 16 % de ceux du groupe SVd contre 21 % de ceux du groupe Vd qui en ont déjà reçu trois. La plupart des patients ont déjà reçu un traitement par un IP (76 % des patients du groupe SVd contre 77 % de ceux du groupe Vd). Les autres traitements reçus antérieurement sont ceux par le bortézomib (69 % des patients du groupe SVd contre 70 % de ceux du groupe Vd), le lénalidomide (40 % contre 37 %), le carfilzomib (10 % dans les deux groupes), le pomalidomide (6 % contre 3 %), le daratumumab (6 % contre 3 %) et l'ixazomib (3 % contre 1 %). Une proportion légèrement plus élevée de patients du groupe SVd que de ceux du groupe Vd ont reçu une greffe de cellules souches (39 % contre 30 %).

## Efficacité

L'essai BOSTON présente des résultats pour deux dates limites de collecte des données. L'analyse primaire correspond à l'analyse intermédiaire prédéfinie et repose sur la date limite de collecte des données du 18 février 2020. En accord avec le comité de surveillance des données et de l'innocuité (CSDI), les résultats de l'analyse intermédiaire sont considérés comme finaux, car le seuil d'arrêt relatif à la SSP est atteint. La mise à jour de l'analyse repose sur la date limite de collecte des données du 15 février 2021; les résultats de cette mise à jour sont considérés comme étant descriptifs. Ils corroborent ceux de l'analyse primaire et ne sont pas décrits dans le présent examen.

## Survie globale

Au moment de l'analyse primaire, les résultats relatifs à la SG reposent sur une durée médiane de suivi de 17,28 mois (IC à 95 % de 16,56 à 19,27) pour le groupe SVd et de 17,51 mois (IC à 95 % de 17,08 à 18,23) pour le groupe Vd. La proportion de patients décédés est semblable dans les deux groupes, soit de 24,1 % dans le groupe SVd et de 30,0 % dans le groupe Vd. La SG médiane est impossible à estimer (IC à 95 % impossible à estimer) dans le groupe SVd et est de 24,97 mois (IC à 95 % de 23,49 à impossible à estimer) dans le groupe Vd. Le RRI de décès est de 0,84 (IC à 95 % de 0,57 à 1,23; valeur de P unilatérale = 0,1852 [test de Mantel-Haenszel stratifié]). Au total, 75 patients (36 %) du groupe Vd sont passés au groupe du sélinéxor en combinaison avec le bortézomib et la dexaméthasone (SVdX) ou à celui du sélinéxor en combinaison avec la dexaméthasone (SdX).

## Survie sans progression

On constate une durée médiane de suivi de 13,17 mois (IC à 95 % de 10,64 à 15,34) pour le groupe SVd et de 16,53 mois (IC à 95 % de 14,39 à 17,71) pour le groupe Vd. Au moment de l'analyse primaire, la proportion de patients ayant connu un événement lié à la SSP est plus élevée dans le groupe Vd que dans le groupe SVd (59,9 % contre 41,0 %). La SSP médiane est plus longue dans le groupe SVd que dans le groupe Vd (13,93 mois [IC à 95 % de 11,73 à impossible à estimer] contre 9,46 mois [IC à 95 % de 8,11 à 10,78]). Les résultats montrent un RRI de 0,70 (IC à 95 % de 0,53 à 0,93) pour la SSP, indiquant une prolongation de 4,47 mois de la SSP et une diminution de 30 % du risque de progression de la maladie ou de décès dans

le groupe SVd par rapport au groupe Vd (valeur de P unilatérale = 0,0075 [test de Mantel-Haenszel stratifié]).

## Durée de la réponse

Au moment de l'analyse primaire, la proportion de patients ayant obtenu au moins une réponse partielle est plus élevée dans le groupe SVd que dans le groupe Vd (76,4 % contre 62,3 %). La durée médiane de la réponse est de 20,72 mois (IC à 95 % de 12,55 à impossible à estimer) dans le groupe SVd comparativement à 12,88 mois (IC à 95 % de 9,26 à 15,77) dans le groupe Vd.

## Temps écoulé avant le prochain traitement

La proportion de patients ayant connu un évènement relatif au temps écoulé avant le prochain traitement est moins élevée dans le groupe SVd que dans le groupe Vd (45,1 % contre 65,2 %). Le temps écoulé médian avant le prochain traitement est plus long dans le groupe SVd que dans le groupe Vd (16,13 mois [IC à 95 % de 13,92 à impossible à estimer] contre 10,84 mois [IC à 95 % de 9,82 à 13,40]). L'intervalle médian sans traitement est plus long chez les patients recevant un nouveau traitement contre le MM dans le groupe SVd, soit 28,0 jours (intervalle = 1 à 447), que dans le groupe Vd, soit 14,0 jours (intervalle = 1 à 419).

## Temps écoulé avant l'abandon du traitement (TAT)

On ne constate aucune différence entre le groupe SVd et le groupe Vd quant au pourcentage de patients qui ont abandonné le traitement (81,0 % contre 82,6 %). Le TAT médian est de 7,10 mois (IC à 95 % de 6,44 à 8,54) pour le groupe SVd et de 7,95 mois (IC à 95 % de 6,80 à 9,23) pour le groupe Vd.

## Délai de réponse

Une proportion plus élevée de patients du groupe SVd que de ceux du groupe Vd ont obtenu au moins une réponse partielle confirmée par le CEI (76,4 % contre 62,3 %). Le délai de réponse est plus court dans le groupe SVd, soit 1,41 mois (IC à 95 % de 1,35 à 1,51), que dans le groupe Vd, soit 1,61 mois (IC à 95 % de 1,51 à 2,14).

## Taux de réponse globale

Au moment de l'analyse primaire, chez les 149 patients au total du groupe SVd, le TRG est de 76,4 % (IC à 95 % de 69,8 à 82,2) comparativement à 62,3 % (IC à 95 % de 55,3 à 68,9) chez les 129 patients du groupe Vd. Il n'y a aucune différence entre les deux groupes de traitement pour ce qui est de la meilleure réponse globale. La plupart des patients obtiennent une réponse partielle (31,8 % des patients du groupe SVd contre 30,0 % de ceux du groupe Vd), une TBRP (27,7 % contre 21,7 %) ou une stabilisation de la maladie (12,8 % contre 19,3 %).

## Taux de TBRP ou mieux

Au moment de l'analyse primaire, on constate une TBRP, une réponse complète ou une réponse complète stricte chez 87 des 195 patients (44,6 %) du groupe SVd et chez 67 des 207 patients (32,4 %) du groupe Vd (rapport de cotes = 1,6594; IC à 95 % de 1,0993 à 2,5049; P = 0,0082).

## Qualité de vie liée à la santé

### Neuropathie périphérique déclarée par les patients évaluée par le questionnaire EORTC QLQ-CIPN20

Les scores de départ aux sous-échelles des symptômes de neuropathie sensitive, motrice et autonome sont semblables entre les deux groupes de traitement. En ce qui concerne les sous-échelles de la neuropathie sensitive et motrice, une proportion plus élevée de patients du groupe Vd que de patients du groupe SVd ont obtenu un score après le début de l'essai supérieur de 10 points ou plus, de 20 points ou plus, de 30 points ou plus, de 40 points ou plus et de 50 points ou plus par rapport au début de l'essai, indiquant une aggravation des symptômes chez les patients du groupe Vd. En ce qui a trait à la sous-échelle de la neuropathie autonome, une proportion plus élevée de patients du groupe SVd que du groupe Vd ont obtenu un score après le début de l'essai supérieur de 10 points ou plus, de 20 points ou plus, de 30 points ou plus, de 40 points ou plus et de 50 points ou plus par rapport au début de l'essai, indiquant une aggravation des symptômes chez les patients du groupe SVd. Des modèles à effets mixtes linéaires ont également été utilisés pour les scores du module de 20 questions propres à la neuropathie périphérique induite par la chimiothérapie du questionnaire sur la qualité de vie de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (EORTC QLQ-CIPN20); on constate une variation moyenne depuis le début de l'essai plus faible dans le groupe SVd que dans le groupe Vd pour ce qui est des symptômes sensitifs et moteurs et de la sous-échelle autonome, indiquant un fardeau moins lourd des symptômes dans le groupe SVd. Les résultats relatifs au score des symptômes de la neuropathie autonome se divisent en trois composantes : vision floue, difficulté érectile et étourdissement lors du passage à la position debout. Les deux groupes montrent des scores semblables pour ce qui est des composantes étourdissement et difficulté érectile. En ce qui concerne la composante vision floue, le groupe SVd montre des scores plus élevés que ceux du groupe Vd, indiquant un fardeau des symptômes plus lourd. Aucun des résultats relatifs aux sous-échelles n'est statistiquement significatif entre le groupe SVd et le groupe Vd.

### Questionnaire EORTC QLQ-C30

Le questionnaire EORTC QLQ de 30 questions (EORTC QLQ-C30) a été rempli par 188 patients du groupe SVd et 195 patients du groupe Vd au début de l'essai et à au moins un autre moment au cours de l'essai. Les scores moyens des patients au début de l'essai sont semblables entre les deux groupes de traitement pour ce qui est de l'état de santé général et de la qualité de vie. On ne constate aucune différence entre les deux groupes de traitement en ce qui a trait aux scores de l'état de santé général au fil du temps. Il n'y a aucune différence statistiquement significative entre le groupe SVd et le groupe Vd pour ce qui est des domaines du questionnaire EORTC QLQ-C30.

### Questionnaire EQ-5D-5L

Les scores de départ des patients des groupes SVd et Vd sont semblables en ce qui a trait à l'échelle visuelle analogique, et on ne constate aucune différence entre les groupes de traitement tout au long de l'essai. On ne constate aucune différence importante pour ce qui est des autres domaines de symptômes.

## Innocuité

### Évènements indésirables

Les EI survenus le plus souvent sont la thrombocytopénie (60,0 % des patients du groupe SVd contre 27,0 % de ceux du groupe Vd), la nausée (50,2 % contre 9,8 %), la fatigue (42,1 % contre 18,1 %), la diarrhée (32,3 % contre 25,0 %), l'anémie (36,4 % contre 23,0 %), la perte d'appétit (35,4 % contre 5,4 %), la neuropathie périphérique (32,3 % contre 47,1 %), la perte de poids (26,2 % contre 12,3 %), l'asthénie (24,6 % contre 13,2 %), la cataracte (21,5 % contre 6,4 %) et le vomissement (20,5 % contre 4,4 %). Tous ces EI sont survenus plus souvent dans le groupe SVd que dans le groupe Vd, sauf dans le cas de la neuropathie périphérique qui est plus fréquente dans le groupe Vd. Les autres EI survenus plus souvent dans le groupe SVd que dans le groupe Vd sont la neutropénie (14,9 % contre 5,9 %), les étourdissements (12,3 % contre 3,9 %) et la rhinopharyngite (11,8 % contre 4,9 %).

Des EI de grades 3 et 4 sont également survenus plus souvent dans le groupe SVd (79,0 %) que dans le groupe Vd (55,9 %). Des EI de grade 3 ou plus sont survenus chez 85,1 % des patients du groupe SVd et chez 61,3 % des patients du groupe Vd. Les EI de grade 3 ou plus survenus le plus souvent sont la thrombocytopénie (39,5 % des patients du groupe SVd contre 17,2 % de ceux du groupe Vd) et l'anémie (15,9 % contre 10,3 %).

### Évènements indésirables graves

Les évènements indésirables graves (EIG) sont plus fréquents dans le groupe SVd (51,8 %) que dans le groupe Vd (37,7 %). Les EIG les plus fréquents sont la pneumonie, survenue chez 11,8 % des patients de chaque groupe de traitement.

### Évènements indésirables entraînant des modifications posologiques

Les EI entraînant des modifications posologiques sont plus fréquents dans le groupe SVd (88,7 %) que dans le groupe Vd (76,5 %). Plus précisément, tous les EI entraînant des réductions ou des interruptions de dose sont plus fréquents dans le groupe SVd que dans le groupe Vd (72,3 % contre 51,0 % et 85,6 % contre 68,1 %).

### Mortalité

Une proportion de 6,2 % des patients du groupe SVd et de 5,4 % des patients du groupe Vd sont décédés au cours de l'essai. Les causes les plus fréquentes de décès dans le groupe SVd sont le choc septique (1,5 %) et la pneumonie (1,0 %). La cause la plus fréquente de décès dans le groupe Vd est la pneumonie (1,5 %).

### Effets néfastes notables

Les effets néfastes notables prédéfinis dans le protocole de la revue systématique de l'ACMTS sont la douleur, l'anorexie, la nausée, les troubles gastro-intestinaux, la thrombocytopénie et la neutropénie. La fréquence de la douleur est semblable dans les deux groupes de traitement (2,6 % des patients du groupe SVd contre 2,0 % de ceux du groupe Vd). Aucun patient n'a signalé la présence d'anorexie. La nausée (50,3 % contre 9,8 %), les troubles gastro-intestinaux (69,2 % contre 44,6 %), la thrombocytopénie (60,0 % contre 27,0 %) et la neutropénie (15,9 % contre 5,9 %) sont survenus plus souvent dans le groupe SVd que dans le groupe Vd.

La fréquence des évènements liés à la neuropathie périphérique de grade 2 ou plus est l'un des principaux critères d'évaluation secondaires de l'innocuité de l'essai BOSTON. La neuropathie périphérique est également l'un des effets néfastes notables prédéfinis dans le

protocole de la revue systématique de l'ACMTS. L'analyse primaire montre qu'elle survient moins souvent dans le groupe SVd que dans le groupe Vd (21,0 % contre 34,3 %). La plupart des événements sont de grade 2. Les résultats de l'analyse mise à jour concordent avec ceux de l'analyse primaire.

### Évaluation critique

Deux analyses intermédiaires sont prévues dans l'essai BOSTON. La première vise à réajuster la taille de l'échantillon. Au moment de la première analyse intermédiaire, on détermine qu'aucun réajustement ne sera effectué. La deuxième analyse intermédiaire vise à analyser l'efficacité sur le plan de la SSP qui permettrait de tirer une conclusion sur l'efficacité et d'interrompre l'essai si jugé futile (non exécutoire). Le promoteur et le CSDI se sont mis d'accord pour utiliser la deuxième analyse intermédiaire comme analyse finale sur le plan de la SSP. Comme plus de 75 % des événements de SSP prévus se sont produits, le CSDI a déterminé que le critère d'évaluation principal de la SSP est satisfait à une probabilité unilatérale alpha de 0,025, atteignant ainsi le seuil d'arrêt.

Le promoteur a effectué d'autres analyses des critères d'évaluation de l'efficacité à une autre date limite de collecte des données (15 février 2021). Cette mise à jour de l'analyse n'était pas prédéfinie ni prise en considération dans le plan d'analyse statistique. Tous les résultats issus de cette mise à jour doivent être considérés comme descriptifs.

Bien que ce ne soit pas unique à l'essai BOSTON, il se peut que le choix des traitements ultérieurs aient influé sur l'évaluation de l'efficacité sur le plan de la SG, car les analyses de la SG comprennent des patients qui ont reçu des traitements ultérieurs. Au total, 69 patients du groupe SVd et 116 du groupe Vd ont reçu des traitements anticancéreux par la suite. On constate des différences disproportionnées entre les groupes pour ce qui est du type de traitement reçu, les patients du groupe SVd étant plus nombreux à avoir reçu [REDACTED] que ceux du groupe Vd. En outre, les patients du groupe Vd pouvaient passer à un schéma à base de sélinoxor. On s'attend à ce que les différences pour ce qui est des traitements ultérieurs introduisent un biais dans l'analyse de l'efficacité sur le plan de la SG et d'autres critères d'évaluation. Il est cependant difficile de prédire l'ampleur et le sens de ce biais. Il se peut que le passage à l'autre traitement influe également sur l'analyse de l'innocuité. Les patients qui passent à un schéma à base de sélinoxor peuvent connaître des EI liés au sélinoxor. Par conséquent, il se peut que les différences entre les groupes de traitement pour ce qui est de la fréquence des EI liés au sélinoxor soient sous-estimées.

En ce qui concerne la répartition des patients dans l'essai BOSTON, une proportion plus élevée de patients du groupe SVd ([REDACTED]) que de patients du groupe Vd ([REDACTED]) ont abandonné le traitement pour cause de retrait demandé par le patient. Le promoteur précise que les motifs pour lesquels les patients ont abandonné l'essai sont les EI ([REDACTED] dans le groupe SVd contre [REDACTED] dans le groupe Vd), les motifs d'ordre logistique ([REDACTED] contre [REDACTED]), une mauvaise santé ou le passage aux soins palliatifs de fin de vie ([REDACTED] contre [REDACTED]), le fardeau des évaluations ([REDACTED] contre [REDACTED]) et la progression de la maladie confirmée par le CEI ([REDACTED] contre [REDACTED]); de plus, [REDACTED] autres patients du groupe SVd contre [REDACTED] autres du groupe Vd n'ont fourni aucun renseignement supplémentaire<sup>5</sup>. Initialement, les abandons pour cause d'EI ou d'effets toxiques sont déclarés par 16,9 % des patients du groupe SVd contre 11,3 % de ceux du groupe Vd. La précision donnée par le promoteur quant aux motifs liés au « retrait demandé par le patient » peut indiquer que d'autres effets toxiques sont liés au schéma SVd, car [REDACTED] autres patients du groupe SVd et [REDACTED] autres du groupe Vd ont abandonné le traitement pour cause d'EI. Il est possible que ces différences quant à la répartition des patients puissent influencer sur certains

critères d'évaluation de l'efficacité, car ce déséquilibre dans les abandons peut résulter d'une censure de l'information. La SSP est le critère d'évaluation principal; par conséquent, il se peut que les analyses aient été effectuées sur une population de patients du groupe SVd qui toléraient mieux le traitement à l'étude. Le promoteur a effectué un certain nombre d'analyses de sensibilité dont les résultats corroborent ceux de l'analyse primaire sur le plan de la SSP et avantagent le traitement par le schéma SVd. Toutefois, il est à noter que le promoteur a également effectué une analyse de sensibilité qui considère l'abandon du traitement comme étant un événement; cette analyse est la seule analyse de sensibilité sur le plan de la SSP qui ne montre aucune amélioration statistiquement significative de la SSP pour le groupe SVd (RRI = 0,95; IC à 95 % de 0,76 à 1,19). Ce déséquilibre dans les abandons des patients peut également influencer sur d'autres critères d'évaluation secondaires, à savoir le TAT. Le TAT médian est de 7,10 mois (IC à 95 % de 6,44 à 8,54) dans le groupe SVd et de 7,95 mois (IC à 95 % de 6,80 à 9,23) dans le groupe Vd (RRI = 0,99; IC à 95 % de 0,79 à 1,23). On s'attendrait à ce qu'une amélioration de la SSP se traduise par un TAT plus long dans le groupe du traitement à l'étude que dans le groupe témoin; toutefois, ce n'est pas ce que montre l'essai BOSTON.

Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS dans le cadre de cet examen reconnaissent que les critères d'admissibilité de l'essai BOSTON, bien que semblables à ceux d'autres essais cliniques portant sur le MM, sont restrictifs et excluent probablement des patients qui seraient admissibles au traitement par le schéma SVd dans la pratique clinique. Par exemple, cet essai exclut les patients qui ont reçu de la radiothérapie, de l'immunothérapie ou d'autres traitements anticancéreux dans les deux semaines précédant l'administration du traitement à l'étude. Les critères d'admissibilité excluent également les patients atteints d'une neuropathie périphérique grave, d'une leucémie à plasmocytes et d'affections comorbides. Les autres patients exclus sont ceux qui présentent une compression de la moelle épinière, qui sont atteints d'une amylose systémique à chaînes légères documentée ou qui ont subi une intervention chirurgicale majeure dans les quatre semaines précédant l'administration du traitement à l'étude. En général, les critères d'exclusion sont reconnus comme étant restrictifs et excluent des patients qui pourraient tirer profit d'un traitement par le schéma SVd.

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients répartis aléatoirement dans l'essai BOSTON sont considérées en général comme étant représentatives des patients canadiens, comme le confirment les cliniciens experts consultés dans le cadre de cet examen. Toutefois, ils font remarquer que la proportion des patients ayant déjà été traités par le lénalidomide est faible (39,5 % des patients du groupe SVd et 37,2 % de ceux du groupe Vd). Dans la pratique clinique au Canada, le lénalidomide est administré chez la plupart des patients comme traitement de première intention en contexte de maladie métastatique. Par conséquent, on s'attend à ce que pratiquement tous les patients canadiens aient déjà reçu un traitement par le lénalidomide.

L'essai BOSTON est un essai de phase III qui compare le schéma SVd au schéma Vd. Le comparateur Vd n'est pas considéré comme étant approprié dans le contexte canadien actuel. Plus précisément, on souligne que la posologie du bortézomib est différente entre les deux groupes de traitement. Dans le groupe SVd, le bortézomib est administré à raison de 1,3 mg/m<sup>2</sup> par voie sous-cutanée les jours 1, 8, 15 et 22 de chaque cycle de 35 jours. Dans le groupe Vd, il est administré à raison de 1,3 mg/m<sup>2</sup> par voie sous-cutanée les jours 1, 4, 8 et 11 de chaque cycle de 21 jours pendant les 8 premiers cycles; après le cycle 8, il est administré à raison de 1,3 mg/m<sup>2</sup> par voie sous-cutanée les jours 1, 8, 15 et 22 de chaque cycle de 25 jours. Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS confirment que la fréquence d'administration bihebdomadaire du schéma Vd dans le groupe témoin n'est pas souvent

utilisée dans la pratique clinique. En outre, l'administration du schéma Vd aux patients n'est pas courante. Les cliniciens experts confirment qu'il est souvent utilisé au sein d'une trithérapie. Dans l'ensemble, les cliniciens experts sont d'avis que le schéma Vd ne constitue pas un comparateur approprié dans le paysage thérapeutique actuel du MM au Canada. Toutefois, on reconnaît que le recrutement des patients dans l'essai BOSTON a commencé en 2017, à un moment où le traitement de référence était peut-être différent, et que la variation globale du remboursement des traitements peut avoir mené à la décision de choisir le schéma Vd comme comparateur dans cet essai.

## Comparaisons indirectes

### Description des études

#### *CTI du promoteur*

Tous les essais retenus portent sur des patients atteints de MMRR. La plupart des essais sont de phase II ou III, soit 19 essais de phase II (29 %) et 45 essais de phase III (68 %). Un essai ne donne aucun détail sur le type de phase. Un autre essai est une analyse par paires appariées rétrospective, incluse pour effectuer des réseaux de traitements. De ces essais, 50 (76 %) sont menés en mode ouvert, 12 (18 %) sont menés à double insu et 4 ne mentionnent aucune procédure relative à l'insu. La durée médiane du suivi varie de 8,0 à 85,1 mois (médiane = 15,9 mois). La taille de l'échantillon des groupes de traitement varie de 46 à 465 patients (médiane = 152 par groupe de traitement). L'âge médian varie de 59 à 74 ans (médiane = 65 ans); l'âge médian est semblable dans la plupart des essais. La proportion d'hommes dans les essais varie de 30,0 % à 91,7 % (médiane = 56,0 %).

#### *Dolph et ses collaborateurs*

Au total, 21 essais font partie du réseau sur la SSP en contexte de deuxième intention, dont 14 essais cliniques randomisés (ECR) ne comprennent que des patients traités en deuxième intention, 5 essais comprennent une population mixte dans laquelle la majorité des patients sont traités en deuxième intention et 2 essais dans lesquels la majorité des patients sont traités en troisième intention ou plus. Les deux essais dans lesquels la majorité des patients sont traités en troisième intention ou plus sont nécessaires pour établir un lien entre la dexaméthasone et le schéma Rd. En tout, 24 essais font partie du réseau sur la SSP en contexte de troisième intention ou plus, dont 19 essais ne présentent que des résultats relatifs au contexte de troisième intention ou plus. Quatre essais comprennent des patients traités en deuxième intention et en troisième intention ou plus et un essai ne comprend que des patients traités en deuxième intention, nécessaire pour établir un lien entre le schéma Vd et le bortézomib.

Au total, 15 essais font partie du réseau sur la SG en contexte de deuxième intention; 4 de ces essais ne comportent que des renseignements sur la SG en contexte de deuxième intention. Neuf essais comprennent une population mixte dans laquelle la majorité des patients sont traités en deuxième intention et un essai comprend surtout des patients en contexte de troisième intention ou plus. En tout, 22 essais font partie du réseau sur la SG en contexte de troisième intention, dont 11 essais présentent des résultats relatifs au contexte de troisième intention ou plus et 10 essais comprennent une population mixte dans laquelle la majorité des patients sont traités en troisième intention ou plus. Un essai ne fait état que de résultats relatifs au contexte de deuxième intention, mais cet essai est nécessaire pour établir un lien entre le bortézomib et le schéma Vd.

Au total, 20 essais font partie du réseau sur le TRG en contexte de deuxième intention, dont 12 ECR ne présentent que des résultats relatifs au contexte de deuxième intention. Les huit autres essais comprennent une population mixte dans laquelle la majorité des patients sont traités en deuxième intention. En tout, 27 essais font partie du réseau sur le TRG en contexte de troisième intention, dont 17 ne comprennent que des résultats relatifs au contexte de troisième intention ou plus. Neuf essais comportent une population mixte dans laquelle la majorité des patients sont traités en troisième intention ou plus. Un essai ne fait état que de résultats relatifs au contexte de deuxième intention, mais cet essai est nécessaire pour établir un lien entre le bortézomib et le schéma Vd.

#### ***Arcuri et ses collaborateurs***

Au total, six essais comprennent le lénalidomide comme composante du traitement dans le groupe témoin et huit essais comprennent le bortézomib comme composante du traitement du groupe témoin; seulement trois essais ne comprennent aucun de ces traitements, mais comprennent plutôt le carfilzomib (n = 1) ou le pomalidomide (n = 2) comme composante du traitement dans le groupe témoin. Les interventions évaluées dans ces essais sont le vorinostat (n = 1), le panobinostat (n = 1), le pomalidomide (n = 1), la doxorubicine pégylée (n = 1), le cyclophosphamide (n = 1), l'élotuzumab (n = 1), le pembrolizumab (n = 1), la greffe autologue de cellules souches (n = 1), le vénétoclax (n = 1), le carfilzomib (n = 2), l'ixazomib (n = 2), le daratumumab (n = 3), l'isatuximab (n = 1) et le sélinexor (n = 1). La durée du suivi varie de 6 mois à 36,8 mois dans les essais. Les essais comprennent également des patients qui ont déjà reçu d'un à trois traitements. Ils ont été publiés entre 2007 et 2020. Les auteurs n'ont effectué aucune évaluation approfondie de l'hétérogénéité.

#### ***Botta et ses collaborateurs***

Au total, les auteurs ont retenu 6 ECR de phase III (CASTOR, ENDEAVOR, OPTIMISM, CANDOR, IKEMA et BOSTON), représentant 1 615 patients atteints de MMRR ayant déjà été traités par le lénalidomide et 984 patients qui sont réfractaires au lénalidomide. Ils mentionnent que les essais sont bien équilibrés pour ce qui est de la présence de patients réfractaires au lénalidomide; ces patients comptent pour environ 70 % des patients, sauf dans le cas de l'essai CASTOR, qui comprend 50 % de patients réfractaires au lénalidomide. Les essais sont également bien équilibrés en ce qui a trait à l'exposition au bortézomib, qui représente environ 65 % des patients, sauf dans le cas de l'essai IKEMA où de 85 % à 93 % des patients ont déjà été traités par le bortézomib. La proportion des patients traités en deuxième intention est bien équilibrée entre les essais et compte pour environ 45 % des patients dans les essais. On ne fournit aucune évaluation approfondie des caractéristiques des essais et des patients.

## **Efficacité**

### ***CTI du promoteur***

**SSP** : En ce qui concerne la MR effectuée pour le contexte de deuxième intention, comparativement au schéma Vd, [REDACTED]

[REDACTED] Les autres schémas ne montrent aucune différence. Les comparaisons par paire contre le sélinexor [REDACTED]

[REDACTED] En ce qui concerne la MR effectuée pour le contexte de troisième intention ou plus, comparativement au schéma Vd, [REDACTED]

[REDACTED] Les comparaisons par paire contre le sélinexor [REDACTED].



**SG** : En ce qui concerne la MR réalisée pour le contexte de deuxième intention, on constate [REDACTED]. Les comparaisons par paire contre le sélinexor [REDACTED]. En ce qui concerne la MR réalisée pour le contexte de troisième intention ou plus, comparativement au schéma Vd, [REDACTED]. Les comparaisons par paire contre le sélinexor donnent à penser que le schéma SVd est [REDACTED].

**TRG** : En ce qui a trait à la MR effectuée pour le contexte de deuxième intention, comparativement au schéma Vd, [REDACTED]. Les autres schémas ne montrent aucune différence. Les comparaisons par paire laissent entendre que le TRG est [REDACTED] comparativement aux autres comparaisons entre le schéma SVd et d'autres comparateurs précisés dans le protocole de la revue systématique de l'ACMTS. En ce qui a trait à la MR effectuée pour le contexte de troisième intention ou plus, comparativement au schéma Vd, [REDACTED]. Les autres schémas, [REDACTED]. Les comparaisons par paire laissent entendre que le TRG est [REDACTED] comparativement aux autres comparaisons entre le schéma SVd et d'autres comparateurs précisés dans le protocole de la revue systématique de l'ACMTS.

#### *Dolph et ses collaborateurs*

**SSP** : Dans le contexte de deuxième intention, comparativement au schéma Vd, le plus grand bénéfice provient du schéma DVd, suivi des schémas DRd et Kd. Il n'y a aucune différence entre les autres traitements d'intérêt, y compris pour le schéma SVd. Dans le contexte de troisième intention, comparativement au schéma Vd, les traitements à privilégier sont ceux par les schémas DRd, DVd, Kd et PVd. Il n'y a aucune différence entre les autres traitements d'intérêt, y compris pour le schéma SVd. Aucune estimation précise n'est fournie pour les comparaisons.

**SG** : Il n'y a aucune différence entre les traitements en ce qui a trait au contexte de deuxième intention, y compris pour le schéma SVd. Dans le contexte de troisième intention, les schémas DVd, DKd et Kd sont supérieurs au schéma Vd. Les autres traitements ne montrent aucune différence, y compris pour le schéma SVd. Les effets thérapeutiques ne sont pas mentionnés.

**TRG** : Dans le contexte de deuxième intention, les traitements supérieurs au schéma Vd sont ceux par les schémas DKd, DVd et SVd. Il n'y a aucune différence entre les autres interventions d'intérêt. Dans le contexte de troisième intention, les schémas DVd, DKd et Kd sont supérieurs au schéma Vd. Il n'y a aucune différence entre les autres traitements d'intérêt, y compris pour le schéma SVd. Les effets thérapeutiques ne sont pas mentionnés.

#### *Arcuri et ses collaborateurs*

**SSP** : Il n'y a aucune différence entre le sélinexor et les comparateurs d'intérêt : carfilzomib (RRI = 0,86, IC à 95 % de 0,50 à 1,48), daratumumab (RRI = 0,65, IC à 95 % de 0,38 à 1,10), chimiothérapie à haute dose (RRI = 1,24, IC à 95 % de 0,65 à 2,38), isatuximab (RRI = 0,85, IC à 95 % de 0,44 à 1,65), ixazomib (RRI = 0,98, IC à 95 % de 0,55 à 1,75) et pomalidomide (RRI = 0,97, IC à 95 % de 0,50 à 1,87). Le pourcentage de variabilité attribuable à l'hétérogénéité pour ce qui est de la SSP, calculé à l'aide du coefficient  $I^2$ , est de 64 %.

**SG** : Aucune estimation pour les comparaisons entre chaque traitement n'est fournie. Cependant, en général, la plupart des traitements ne montrent aucune différence.

***Botta et ses collaborateurs***

**SSP** : Selon les résultats obtenus, la SSP parmi les patients exposés au lénalidomide est plus longue pour le schéma Isa-Kd (RRI = 0,34, IC à 95 % de 0,18 à 0,64), suivi du schéma DKd (RRI = 0,36, IC à 95 % de 0,22 à 0,61), du schéma DVd (RRI = 0,38, IC à 95 % de 0,26 à 0,56), du schéma PVd (RRI = 0,61, IC à 95 % de 0,49 à 0,76), du schéma SVd (RRI = 0,63, IC à 95 % de 0,41 à 0,96) et du schéma Kd (RRI = 0,69, IC à 95 % de 0,52 à 0,92) que pour le schéma Vd. Parmi les patients réfractaires au lénalidomide, la SSP est plus longue pour le traitement par le schéma DVd (RRI = 0,36, IC à 95 % de 0,21 à 0,62), suivi du schéma DKd (RRI = 0,38, IC à 95 % de 0,21 à 0,68), du schéma Isa-Kd (RRI = 0,48, IC à 95 % de 0,25 à 0,92) et du schéma PVd (RRI = 0,65, IC à 95 % de 0,50 à 0,84) que pour le traitement par le schéma Vd. On ne constate aucune différence entre le schéma Kd (RRI = 0,80, IC à 95 % de 0,57 à 1,12) et le schéma Vd.

**Innocuité*****CTI du promoteur***

La CTI présentée par le promoteur ne comporte aucune analyse des effets néfastes.

***Dolph et ses collaborateurs***

La CTI effectuée par Dolph et ses collaborateurs ne comporte aucune analyse des effets néfastes.

***Arcuri et ses collaborateurs***

Les auteurs ont effectué une analyse des EIG. Toutefois, le sélinexor ne fait pas partie de cette analyse; par conséquent, ces résultats ne sont pas présentés.

***Botta et ses collaborateurs***

La CTI effectuée par Botta et ses collaborateurs ne comporte aucune analyse des effets néfastes.

**Évaluation critique*****CTI du promoteur***

La CTI du promoteur comprend 17 essais. L'hétérogénéité des caractéristiques des essais et des patients est probablement forte. Les différences entre ces caractéristiques peuvent entraîner une incertitude dans les analyses, car ces essais ne sont pas nécessairement comparables. En outre, la proportion de patients dans les différentes intentions de traitement peut être différente d'un groupe de traitement à un autre au sein des essais et d'un essai à l'autre. Il est probable qu'il y ait des variations dans les caractéristiques des patients et qu'elles n'aient pas été prises en compte.

Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS dans le cadre de cet examen soulignent également l'importance d'examiner des sous-groupes de patients exposés au lénalidomide par rapport à des sous-groupes qui y sont réfractaires. Le promoteur n'a effectué aucune analyse de sensibilité pour déterminer les différences quant à l'effet thérapeutique chez ces groupes de patients. Ces sous-groupes sont mis en évidence, car on s'attend à ce qu'au Canada, la plupart des patients reçoivent un schéma à base de lénalidomide comme traitement de première intention et que le choix du traitement ultérieur doit tenir compte de la réponse initiale du patient au traitement de première intention.

Les réseaux de données probantes sont divisés en fonction du traitement (de deuxième intention ou de troisième intention ou plus), ce qui est jugé approprié étant donné que les patients qui reçoivent un traitement plus tard dans leur cheminement thérapeutique ont tendance à obtenir de moins bons résultats. Toutefois, au sein des réseaux, des essais qui comprennent une population mixte de patients chez qui le nombre de traitements antérieurs varie font partie de réseaux où la majorité des patients sont traités soit en deuxième intention ou en troisième intention ou plus. Cette situation peut introduire un biais, car selon que les patients ont déjà reçu un ou plusieurs traitements, cela peut influencer chaque réseau de manière différente. Les patients recevant un traitement de deuxième intention peuvent surestimer l'efficacité des traitements inclus dans les réseaux pour le contexte de troisième intention ou plus, tandis que les patients recevant un traitement de troisième intention ou plus peuvent sous-estimer l'efficacité des traitements faisant partie des réseaux pour le contexte de deuxième intention.

Les essais retenus sont de phases II et III – les essais de phases antérieures peuvent ne pas être assez puissants pour la mise à l'épreuve d'hypothèses. On s'attend à ce que les essais de phase II introduisent un biais dans les MR, ce qui n'est peut-être pas le cas dans les essais de phase III, car ils sont généralement conçus pour détecter les différences entre différents groupes de traitement. Par ailleurs, l'ajout de l'analyse par paires appariées rétrospective est nécessaire pour établir un lien entre le bortézomib et le bortézomib en combinaison avec la dexaméthasone (il n'existe aucun ECR concernant ce lien). L'ajout de cet essai rétrospectif ne soutient pas l'hypothèse de transitivité de la CTI, car tous les autres essais sont des essais cliniques. Le promoteur considère que le lien entre le bortézomib et le bortézomib en combinaison avec la dexaméthasone est nécessaire, et a donc ajouté cette analyse rétrospective pour permettre des comparaisons entre les schémas inclus. On s'attend à ce que cet ajout introduise une incertitude considérable dans les MR.

Dans l'ensemble, les réseaux des MR sont complexes, entraînant un degré élevé de variabilité. Les limites méthodologiques introduisent probablement une incertitude encore plus grande dans les analyses. Par exemple, le promoteur n'a effectué aucun ajustement pour tenir compte du passage d'un groupe de traitement à un autre. On s'attend à ce que le passage du traitement témoin au traitement à l'étude sous-estime l'effet thérapeutique constaté dans cet essai et influence les analyses de la CTI. Des modificateurs de l'effet thérapeutique importants ne sont pas pris en compte. Aucune analyse par sous-groupes n'a été effectuée en raison de la petite taille des échantillons. Toutefois, l'absence d'ajustement peut introduire un biais, qui peut influencer sur les comparaisons de traitements.

### ***Dolph et ses collaborateurs***

La CTI effectuée par Dolph et ses collaborateurs est semblable à celle présentée par le promoteur. Comme la méthodologie ressemble beaucoup à celle de la CTI présentée par le promoteur, les résultats sont comparés à ceux de la CTI soumise par le promoteur. En général, les résultats mènent à des conclusions identiques ou similaires concernant les traitements privilégiés et l'efficacité du schéma SVd par rapport aux autres interventions. La cohérence entre ces deux analyses corrobore l'idée que les analyses menées par le promoteur et Dolph et ses collaborateurs sont reproductibles. Cependant, les limites associées à la CTI du promoteur sont semblables à celles de la CTI menée par Dolph et ses collaborateurs. Les critiques émises précédemment concernant la CTI du promoteur devraient s'appliquer également à la CTI publiée par Dolph et ses collaborateurs.

Les auteurs ont effectué une autre MR qui ne comprend que des schémas à base de Vd. Sur le plan méthodologique, cette MR est préférable, car elle ne repose pas sur l'essai rétrospectif pour établir un lien entre les traitements et elle permet d'effectuer des comparaisons entre les schémas en ayant un même point de comparaison; dans ce cas-ci, tous les schémas sont comparés au schéma Vd. Les auteurs indiquent également que cette analyse est très pertinente, car le lénalidomide est utilisé chez la plupart des patients comme traitement de première intention et ne serait probablement pas utilisé ultérieurement comme traitement. Par conséquent, les schémas à base de lénalidomide ne sont vraisemblablement pas des comparateurs importants en contexte de deuxième intention ou plus. Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS dans le cadre de cet examen appuient cet énoncé et sont d'avis que les schémas à base de lénalidomide ne seraient pas en concurrence avec d'autres schémas en contexte de deuxième intention ou plus, car ils auront fort probablement été administrés en première intention. Cependant, les auteurs ne font état d'aucun résultat précis; par conséquent, on ignore quelles sont les interventions qui s'avèrent supérieures aux autres.

Les auteurs mentionnent également que l'essai CASTOR, qui fait partie de certains des réseaux, incorpore deux caractéristiques de l'essai qui ne correspondent pas à la pratique clinique habituelle et qui amplifient l'effet du daratumumab dans l'essai. Plus précisément, l'essai CASTOR administre le bortézomib deux fois par semaine alors que la plupart des pratiques cliniques l'administrent une fois par semaine, et l'essai exige l'arrêt du bortézomib après 24 semaines de traitement dans les groupes du traitement par le schéma DVd et du traitement par le schéma Vd, qui se traduit par une comparaison entre le traitement par le daratumumab et aucun traitement après les 24 semaines. Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS dans le cadre de cet examen confirment également que le traitement par le bortézomib est souvent administré au-delà de 24 semaines (ou 8 cycles) chez les patients qui tolèrent le traitement et y répondent bien. L'équipe de l'ACMTS est d'avis que cela amplifie probablement les effets thérapeutiques du daratumumab et fausse les résultats, ce qui vient appuyer la plupart des schémas à base de daratumumab dans les MR.

### *Arcuri et ses collaborateurs*

Vraisemblablement, les caractéristiques des patients varient beaucoup d'un essai à l'autre, ce qui introduit probablement des biais et des résultats très incertains dans les analyses. Les auteurs ne font état d'aucune évaluation approfondie de l'hétérogénéité. Toutefois, on mentionne des différences dans les caractéristiques des essais. Ces essais ont été publiés entre 2007 et 2020; les pratiques thérapeutiques de 2007 ne sont sûrement pas les mêmes que celles d'aujourd'hui, et les groupes de patients utilisés dans les comparaisons ne sont sûrement pas les mêmes, car de nouveaux traitements ont fait leur apparition, modifiant ainsi les cheminements thérapeutiques des patients et leurs résultats. On constate des différences sur le plan de la durée des traitements qui ne sont pas prises en compte dans les analyses. Les auteurs reconnaissent qu'une prolongation du traitement peut entraîner une SSP plus longue et un taux de réponse complète ou quasi complète plus élevé. Il se peut que des modificateurs de l'effet aient pu influencer sur les analyses de l'efficacité, mais qu'ils n'aient pas été pris en compte. Par exemple, les auteurs ont admis des patients qui n'ont pas tous le même nombre de traitements antérieurs. Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS dans le cadre de cet examen confirment que les patients ayant déjà reçu un nombre élevé de traitements obtiendront probablement des résultats moins bons; les différences quant au nombre de traitements antérieurs reçus chez les patients peuvent sous-estimer ou surestimer les effets thérapeutiques.

Les auteurs ont relié des essais par l'intermédiaire d'un groupe comparateur commun, soit le schéma lénalidomide en combinaison avec la dexaméthasone ou le schéma Vd, en supposant que l'efficacité de ces deux traitements est la même. Cela leur a permis de créer un seul groupe témoin et un raccourci pour les comparaisons indirectes; cette méthode augmente la puissance, permettant ainsi de détecter les différences. Toutefois, trois essais ont également été inclus dans ce groupe comparateur qui ne comprennent pas le schéma Rd ni le schéma Vd, mais plutôt le schéma Kd ou le schéma Pd comme comparateur. Les auteurs ont effectué une analyse de sensibilité qui divise le groupe témoin en deux catégories : un groupe comprenant des schémas à base de lénalidomide ou de pomalidomide et un groupe comprenant des schémas à base de bortézomib. Ils en arrivent à la conclusion que les deux traitements sont équivalents, appuyant ainsi leur décision de grouper ensemble ces catégories. Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS dans le cadre de cet examen ne sont pas d'accord avec l'hypothèse selon laquelle le traitement par le schéma Rd et le traitement par le schéma Vd ont la même efficacité. Ils sont également en désaccord avec l'hypothèse selon laquelle le traitement par le schéma Kd et celui par le schéma Pd sont aussi efficaces l'un que l'autre; toutefois, ils reconnaissent que le schéma Pd serait utilisé après le traitement par le schéma Rd et que l'on s'attendrait à ce que le schéma Pd soit moins efficace chez les patients, car il est utilisé plus tard au cours du cheminement thérapeutique chez les patients ayant déjà été traités par un immunomodulateur. Par conséquent, l'équipe de l'ACMTS considère que les comparaisons effectuées dans cette CTI sont inappropriées, car des données sur des traitements qui ne sont pas jugés équivalents sont regroupées pour créer des liens entre les schémas.

En général, il y a peu de détails sur la méthodologie utilisée par les auteurs concernant la CTI. Il est impossible de fournir une évaluation complète de ces méthodes. Les auteurs ne mentionnent pas s'ils ont effectué des ajustements pour tenir compte du passage d'un groupe de traitement à un autre dans les essais, bien que ce soit peu probable. Les passages d'un groupe de traitement à un autre peuvent avoir faussé les analyses de l'efficacité de ces essais. Toutefois, on mentionne que les auteurs ont réalisé des MR à effets fixes, sauf si les coefficients  $I^2$  étaient supérieurs à 40 %, dans lequel cas, des modèles à effets aléatoires ont été utilisés. Le coefficient  $I^2$  de la MR sur la SSP est de 64 %, indiquant qu'un modèle à effets aléatoires a été utilisé. Les analyses de la SG et des EIG montrent un coefficient  $I^2$  de 0; cependant, un modèle à effets aléatoires a été utilisé pour l'analyse de la SG. L'utilisation de ce modèle est jugée appropriée étant donné le nombre de comparateurs et l'hétérogénéité importante; cependant, sans évaluation de la convergence et de la cohérence des modèles, il est impossible de savoir quel modèle convient le mieux à ces analyses.

## Données probantes économiques

Tableau 3 : Cout et rapport cout/efficacité

Aspect	Description
Type d'évaluation économique	Analyse cout-utilité Modèle à survie partitionnée
Population cible	Patient adulte atteint de myélome multiple ayant déjà reçu au moins un traitement.
Traitement	Sélinexor en combinaison avec le bortézomib et la dexaméthasone (SVd)
Prix indiqué	Sélinexor, 20 mg : 550,00 \$ le comprimé
Cout du traitement	SVd : 13 269 \$ par cycle de 28 jours en supposant l'administration de 100 mg de sélinexor une fois par semaine (les jours 1, 8, 15 et 22 de chaque cycle de 28 jours) en combinaison avec le bortézomib et la dexaméthasone (bortézomib : 1,3 mg/m <sup>2</sup> par voie sous-cutanée les jours 1, 8, 15 et 22 pendant 4 semaines, puis une semaine sans traitement entre les cycles de 28 jours; dexaméthasone : 20 mg les jours 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 et 23 de chaque cycle de 28 jours)
Comparateurs	Vd (bortézomib + dexaméthasone) PVd (pomalidomide + bortézomib + dexaméthasone) KCd (carfilzomib + cyclophosphamide + dexaméthasone) Kd (carfilzomib + dexaméthasone) CyBorD (cyclophosphamide + bortézomib + dexaméthasone) DVd (daratumumab + bortézomib + dexaméthasone) DRd (daratumumab + lénalidomide + dexaméthasone) Rd (lénalidomide + dexaméthasone) KRd (carfilzomib + lénalidomide + dexaméthasone) Traitement de référence (censé comprendre une moyenne pondérée égale des schémas Vd, PVd, KCd, Kd, CyBorD, DVd, DRd, Rd et KRd)
Perspective	Payeur de soins de santé financé par les fonds publics au Canada
Critères d'évaluation	AVAQ, années de vie
Horizon temporel	20 ans
Principale source de données	Métaanalyse en réseau; estimations de la SG et de la SSP pour le schéma SVd tirées de l'essai BOSTON
Principales limites	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les répercussions comparatives du schéma SVd sur la SSP et la SG sont très incertaines en raison de l'absence de données probantes comparatives directes entre le schéma SVd et la majorité des comparateurs pertinents et du degré élevé d'incertitude dans la métaanalyse en réseau du promoteur.</li> <li>• Que le schéma SVd soit associé à une amélioration de la SG par rapport au schéma Vd seul demeure très incertain. Bien que le modèle du promoteur prévoit un gain différentiel de 0,86 année de vie pour la comparaison entre le schéma SVd et le schéma Vd, les résultats de l'essai BOSTON ne corroborent pas ce gain. Une incertitude supplémentaire résulte du choix des courbes paramétriques pour l'extrapolation à long terme des effets thérapeutiques.</li> <li>• Le modèle du promoteur ne prend pas en compte les répercussions potentielles du traitement ultérieur sur les résultats relatifs à la santé, comme la SG, après une progression de la maladie. Cela va à l'encontre de l'avis des cliniciens experts et des données probantes présentées à l'ACMTS.</li> </ul>

Aspect	Description
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS notent que l'éventail de traitements ultérieurs choisis par le promoteur ne correspond pas à ce que l'on constate dans la pratique clinique.</li> <li>• L'abandon du traitement fait l'objet d'une modélisation distincte par rapport à la SSP, laissant supposer qu'il n'y a aucune corrélation entre ces paramètres. Selon la monographie du produit de Santé Canada, le schéma SVd doit être administré jusqu'à ce qu'il y ait progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable. L'ACMTS note que le promoteur a choisi un taux d'abandon plus élevé pour le schéma SVd que pour tous les autres schémas comparateurs, laissant entendre que le schéma SVd est soit moins tolérable ou moins efficace.</li> <li>• L'effet sur la QVLS du schéma SVd par rapport au schéma Vd dans l'essai est incertain. Le promoteur intègre également un avantage supplémentaire sur le plan de la réponse pour les patients jugés comme répondant au traitement, ce qui pourrait mener à un double comptage, car on associe déjà aux patients de l'état de santé sans progression des valeurs d'utilité plus élevées.</li> <li>• Le promoteur a recours à l'intensité de dose relative pour réduire le coût des médicaments, ce qui suppose l'existence d'un lien direct entre ces deux paramètres, lien qui pourrait ne pas s'avérer. Des méthodes inappropriées sont également appliquées pour générer l'intensité de dose relative, car elles ne tiennent pas compte des patients qui ont reçu une dose plus élevée.</li> <li>• Certains schémas faisant partie du scénario de référence du promoteur (p. ex., ceux contenant du lénalidomide [DRd, Rd, KRd]) ne sont probablement pas utilisés en contexte de deuxième intention ou plus, car la plupart des patients les reçoivent en première intention et ne seront pas retraités pas le même agent. D'autres schémas potentiellement pertinents (p. ex., Isa-Kd, Isa-Pd) ne font pas partie du modèle du promoteur.</li> <li>• Le modèle manque de souplesse pour évaluer le rapport coût/efficacité du schéma SVd par type de traitement antérieur reçu (p. ex., parmi les patients réfractaires au lénalidomide) et pour des sous-groupes pertinents (p. ex., patients admissibles ou inadmissibles à la greffe). Étant donné l'hétérogénéité considérable des sous-groupes sur les plans des comparateurs et du pronostic, l'incertitude de l'analyse est augmentée et l'interprétation de la SG peut être faussée.</li> </ul>
<b>Résultats de la réanalyse de l'ACMTS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L'ACMTS n'a pas été en mesure de pallier certaines limites comme l'absence de données comparatives solides, l'incertitude associée à l'influence du traitement ultérieur sur la SG et le rapport coût/efficacité du schéma SVd dans les sous-groupes pertinents. Ainsi, l'ACMTS n'a pu effectuer qu'une analyse qui compare le rapport coût/efficacité du schéma SVd à celui du schéma Vd.</li> <li>• Nouvelle analyse exploratoire de l'ACMTS : correction du prix du bortézomib, supposition d'une SG équivalente pour le schéma SVd et le schéma Vd, adoption d'une estimation de la SSP à partir de l'essai BOSTON, choix d'autres courbes paramétriques de la SG et de la SSP, adoption de valeurs d'utilité associées aux états de santé reposant sur l'essai BOSTON, élimination de l'avantage d'utilité sur le plan de la réponse et supposition que tous les patients ont reçu la dose complète de tous les médicaments. Le RCED du schéma SVd par rapport au schéma Vd, reposant en grande partie sur les intrants de l'essai BOSTON, est de 10 884 623 \$ l'AVAQ gagnée. Les résultats de ces nouvelles analyses doivent être considérés comme exploratoires en raison des limites mises en évidence précédemment. Une réduction de prix d'au moins 93 % du sélinexor serait nécessaire pour que le schéma SVd soit considéré comme rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée comparativement au schéma Vd.</li> <li>• L'absence de données robustes signifie qu'on n'a accès à aucune donnée probante pour justifier le paiement d'un surcoût pour le schéma SVd par rapport aux autres schémas utilisés dans le traitement du myélome multiple. Pour assurer sa rentabilité, le schéma SVd doit au moins ne pas coûter plus cher que le comparateur le moins coûteux utilisé pour traiter le myélome multiple dans le contexte indiqué par Santé Canada.</li> </ul>

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; Isa-Kd = isatuximab en combinaison avec le carfilzomib et la dexaméthasone; Isa-Pd = isatuximab en combinaison avec le pomalidomide et la dexaméthasone; MSP = modèle de survie partitionnée; SG = survie globale; SSP = survie sans progression; SVd = sélinexor en combinaison avec le bortézomib et la dexaméthasone; Vd = bortézomib et dexaméthasone

## Impact budgétaire

L'ACMTS a relevé les principales limites suivantes dans l'analyse du promoteur : incertitude relative au nombre de patients admissibles au traitement par le schéma SVd et possible sous-estimation, et exclusion de certains comparateurs pertinents. La pertinence des comparateurs peut dépendre des traitements antérieurs reçus et du nombre de traitements déjà reçus; l'adoption du schéma SVd est incertaine et peut être sous-estimée. L'adoption peut être différente selon que les patients ont déjà ou non été traités par le lénalidomide, la durée du traitement par le schéma SVd est sous-estimée et les coûts associés au traitement ultérieur ne sont pas pris en compte. De tels coûts sont pertinents pour le budget des régimes d'assurance médicaments; les coûts liés au traitement par le sélinexor sont sous-estimés, ce qui peut augmenter le coût du remboursement du sélinexor pour les régimes d'assurance médicaments.

En raison du degré élevé d'incertitude entourant ces paramètres du modèle, l'ACMTS n'a effectué aucune nouvelle analyse de l'analyse d'impact budgétaire soumise par le promoteur. Les répercussions du remboursement du sélinexor sur les régimes d'assurance médicaments sont incertaines et dépendront des traitements qui sont actuellement remboursés et de ceux qui sont supplantés par le schéma SVd. L'ACMTS remarque que l'ampleur des coûts des médicaments associés au schéma SVd est très incertaine lorsque l'on utilise l'approche du promoteur.

## Comité d'experts en examen du PPEA

### Membres du Comité

Les D<sup>rs</sup> 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<sup>me</sup> Amy Peasgood.

**Date de la réunion :** Le 8 juin 2022

**Absences :** Aucune.

**Conflits d'intérêts :** Aucun.