

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Ruxolitinib (Jakavi)

Indication : Dans le traitement de la maladie chronique du greffon contre l'hôte chez l'adulte et chez l'enfant de 12 ans et plus ayant une réponse insuffisante aux corticostéroïdes ou à d'autres traitements à action générale.

Promoteur : Novartis Pharmaceutical Canada

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions.

ISSN : 2563-6596

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement de Jakavi?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Jakavi dans la prise en charge de la maladie chronique du greffon contre l'hôte (GVH chronique, inspiré de l'anglais *graft-versus-host disease*), sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Jakavi ne doit être remboursé que chez les patients de 12 ans et plus qui n'ont pas obtenu de réponse adéquate aux corticostéroïdes ou à d'autres traitements à action générale.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Jakavi ne doit être remboursé que s'il est prescrit par un spécialiste possédant une expérience du diagnostic et de la prise en charge de la GVH chronique, et si son coût est réduit.

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

- Selon les données probantes issues d'un essai clinique, Jakavi améliore la résolution des signes et symptômes de la GVH chronique.
- Jakavi répond aux besoins des patients en matière de réduction des symptômes de la maladie et représente une option thérapeutique par voie orale aux effets secondaires maîtrisables.
- À la lumière de l'évaluation de l'ACMTS des données probantes économiques relatives à la santé, Jakavi ne représente pas un ajout utile pour le système de santé au prix accessible au public. Une réduction de prix est donc nécessaire.
- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, Jakavi devrait coûter aux régimes publics d'assurance médicaments environ 24 millions de dollars sur les trois prochaines années.

Autres renseignements

Qu'est-ce que la maladie chronique du greffon contre l'hôte?

La GVH chronique touche entre 35 % et 70 % des patients qui reçoivent une greffe de cellules souches issues d'un donneur. Dans cette maladie, les cellules du donneur attaquent les cellules et les organes du receveur. La GVH chronique commence habituellement au moins 100 jours après la greffe; elle peut durer quelques mois ou la vie entière.

Besoins non comblés en contexte de maladie chronique du greffon contre l'hôte

Il n'existe actuellement aucun traitement de référence destiné aux patients atteints de la GVH chronique ayant une réponse insuffisante aux corticostéroïdes ou à d'autres traitements à action générale. Il est nécessaire de disposer de traitements efficaces pouvant améliorer la qualité de vie liée à la santé (QVLS) des patients, réduire les symptômes de la maladie et prolonger la survie, et ce avec des effets secondaires tolérables.

Combien coûte Jakavi?

On s'attend à ce que le traitement par Jakavi coûte environ 63 786 \$ par patient par année.

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement du ruxolitinib dans le traitement de la maladie chronique du greffon contre l'hôte (GVH chronique) chez l'adulte et chez l'enfant de 12 ans et plus ayant une réponse insuffisante aux corticostéroïdes ou à d'autres traitements à action générale, sous réserve des conditions énoncées au [tableau 1](#).

Justification

Selon un essai clinique randomisé (ECR) de phase III mené en mode ouvert (REACH 3, N = 329), le ruxolitinib procure un bénéfice clinique supplémentaire chez les patients atteints d'une GVH chronique réfractaire aux stéroïdes. D'après les résultats de l'essai REACH 3, par rapport au meilleur traitement existant (MTE), le ruxolitinib est associé à des améliorations statistiquement significatives du taux de réponse global (TRG) au 1^{er} jour du 7^e cycle (50,5 % contre 26,3 % dans le groupe du MTE; rapport de cotes stratifié de 2,98; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 1,62 à 5,48) et de la survie sans échec (SSE) (rapport des risques instantanés [RRI] stratifié de 0,315; IC à 95 % de 0,205 à 0,486) ainsi qu'à une diminution du score à l'échelle modifiée d'évaluation des symptômes de Lee, le taux de réponse étant plus important dans le groupe du ruxolitinib jusqu'au 1^{er} jour du 7^e cycle (rapport de cotes de 2,62; IC à 95 % de 1,42 à 4,82). Le CCEM reconnaît que les patients atteints de GVH chronique sont peu nombreux et qu'il existe un important besoin d'options de traitement supplémentaires dans ce cadre, étant donné la gravité de cette maladie associée à une morbidité importante.

Les patients expriment un besoin de traitements permettant de réduire les symptômes de la maladie, d'améliorer la survie et la qualité de vie et de diminuer la gravité des effets secondaires. Selon les conclusions du CCEM, le ruxolitinib répond à certains besoins importants des patients, puisqu'il réduit les symptômes de la GVH chronique et qu'il s'agit d'une option par voie orale aux effets secondaires tolérables pouvant s'administrer en consultation externe. En raison de l'insuffisance du suivi des paramètres de survie, les bénéfices du ruxolitinib sur la survie à long terme sont incertains (la SSE médiane n'a pas été atteinte dans le groupe du ruxolitinib et la survie globale [SG] n'a été atteinte dans aucun des deux groupes à l'étude). Aucune conclusion définitive sur les effets du ruxolitinib sur la qualité de vie liée à la santé (QVLS) n'a pu être formulée en raison de la diminution importante du nombre de patients pouvant fournir des évaluations de la QVLS au fil du temps et du mode ouvert de l'essai.

Le rapport cout/efficacité du ruxolitinib est très incertain, puisque le promoteur a utilisé une analyse à postériori pour établir la plupart des paramètres du modèle; par ailleurs, la structure du modèle pourrait ne pas bien refléter la complexité de la GVH chronique réfractaire aux stéroïdes. Par conséquent, il n'a pas été possible de déterminer le rapport cout/efficacité d'un scénario de référence dans le traitement de patients de 12 ans et plus atteints d'une GVH chronique réfractaire aux stéroïdes ayant une réponse insuffisante aux corticostéroïdes ou à d'autres traitements à action générale. Le Comité examine les analyses exploratoires effectuées par l'ACMTS et détermine que le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) est probablement plus près de 1 062 977 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée et que le ruxolitinib n'est donc pas rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ. Une réduction de prix d'au moins 65 % serait nécessaire pour que le ruxolitinib soit rentable au seuil établi par rapport au MTE.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Amorce du traitement		
<p>1. Le traitement par le ruxolitinib est amorcé chez les patients qui répondent au critère suivant :</p> <p>1.1. Diagnostic clinique de GVH chronique de stade modéré à grave selon les critères consensuels du NIH^a.</p>	<p>Selon les données probantes issues de l'essai REACH 3, le ruxolitinib entraîne une amélioration statistiquement significative du TRG chez les patients présentant les caractéristiques correspondant à cette maladie.</p>	—
<p>2. Les patients ont reçu un diagnostic confirmé de GVH chronique et présentent une réponse insuffisante aux corticostéroïdes ou à d'autres traitements à action générale.</p>	<p>Selon les données probantes issues de l'essai REACH 3, le ruxolitinib entraîne une amélioration statistiquement significative du TRG chez les patients atteints d'une GVH chronique réfractaire aux corticostéroïdes. Dans le cadre de son analyse, l'ACMTS n'a pas repéré de données d'essai clinique sur l'innocuité et les bénéfices potentiels de l'emploi du ruxolitinib chez les patients atteints d'une GVH chronique non réfractaire aux corticostéroïdes.</p>	<p>Selon les critères consensuels établis par le NIH en 2014^b, la GVH chronique réfractaire aux corticostéroïdes répond à au moins un des critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Absence de réponse ou progression de la maladie après l'administration d'au moins 1 mg/kg/jour de prednisone (ou un équivalent) pendant au moins une semaine. • Persistance de la maladie sans amélioration malgré un traitement continu par de la prednisone à > 0,5 mg/kg/jour ou à 1 mg/kg un jour sur deux (ou un équivalent) pendant au moins 4 semaines. • Augmentation de la dose de prednisone à > 0,25 mg/kg/jour (ou un équivalent) après deux tentatives infructueuses de diminuer la dose.
Renouveau		
<p>3. Le traitement par le ruxolitinib est renouvelé chez les patients ayant obtenu une réponse globale (RC, RP ou maladie stable lors d'une réduction importante des doses de stéroïdes) selon les critères du NIH^c, après 24 semaines de traitement (environ 6 mois).</p>	<p>Dans le cadre de son analyse, l'ACMTS n'a pas repéré de données probantes sur l'innocuité et les bénéfices potentiels de nouveaux traitements par le ruxolitinib chez les patients qui n'ont pas obtenu une réponse globale après 24 semaines de traitement.</p>	—

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Cessation		
<p>4. Le traitement par le ruxolitinib cesse dans les éventualités suivantes :</p> <p>4.1. Progression de la GVH chronique, soit une aggravation des symptômes ou l'apparition de nouveaux symptômes.</p> <p>4.2. Récidive ou rechute d'une hémopathie maligne sous-jacente.</p>	<p>Il s'agit des critères utilisés dans l'essai REACH 3 pour savoir si le traitement par le ruxolitinib doit être arrêté. Le CCEM n'a examiné aucune donnée probante indiquant qu'un nouveau traitement par le ruxolitinib serait bénéfique chez les patients dont le tableau clinique correspond à cette condition de remboursement.</p>	—
Prescription		
<p>5. Le ruxolitinib est prescrit seulement par un clinicien possédant une expérience du diagnostic et de la prise en charge de la GVH chronique.</p>	<p>Cette condition est requise pour veiller à ce que le ruxolitinib soit prescrit seulement aux patients chez qui il est approprié, et pour optimiser la prise en charge des effets toxiques.</p>	<p>Le patient peut s'administrer le ruxolitinib à domicile, ce qui présente des bénéfices importants pour le patient et pour le système de santé par rapport à d'autres traitements de deuxième intention qui s'administrent à l'hôpital ou dans des cliniques de perfusion.</p>
<p>6. Le traitement par le ruxolitinib n'est pas administré en concomitance avec des traitements à action générale autres que les stéroïdes avec ou sans inhibiteurs de la calcineurine.</p>	<p>Lors de l'essai REACH 3, les patients atteints d'une GVH chronique réfractaire aux stéroïdes poursuivaient le traitement immunosuppresseur à action générale (corticostéroïdes avec ou sans inhibiteurs de la calcineurine) amorcé avant la répartition aléatoire. Aucune donnée n'appuie la généralisation des bénéfices du traitement aux patients qui reçoivent le ruxolitinib en appoint à des traitements à action générale autres que les stéroïdes avec ou sans inhibiteurs de la calcineurine.</p>	—
Prix		
<p>7. Le prix est réduit.</p>	<p>Le rapport cout/efficacité du ruxolitinib est très incertain.</p> <p>L'ACMTS a entrepris une analyse de réduction de prix utilisant des hypothèses plus appropriées. Cette analyse indique qu'une réduction de prix d'au moins 65 % est nécessaire pour obtenir un RCED de 50 000 \$ l'AVAQ. Étant donné l'incertitude du modèle économique, des réductions de prix supplémentaires pourraient être justifiées.</p>	—

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Faisabilité de l'adoption		
8. Il faut aborder la faisabilité de l'adoption.	Au prix indiqué, il faut se pencher sur l'ampleur de l'incertitude de l'impact budgétaire pour assurer la faisabilité de l'adoption étant donné la différence entre l'estimation du promoteur et celle de l'ACMTS.	—

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; CCEM = Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; GVH chronique = maladie chronique du greffon contre l'hôte; NIH = National Institute of Health; QVLS = qualité de vie liée à la santé; RC = réponse complète; RCED = rapport cout/efficacité différentiel; RP = réponse partielle; TRG = taux de réponse global

³Jagasia, M. H, Greinix, H. T., Arora, M., et coll. « National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-vs.-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report », *Biol Blood Marrow Transplant*, vol. 21, n° 3, 2015, p. 389 à 401.e381.

⁴Martin, P. J., Lee, S. J., Przepiorka, D., et coll. « National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-vs.-Host Disease: VI. The 2014 Clinical Trial Design Working Group Report », *Biol Blood Marrow Transplant*, vol. 21, n° 8, 2015, p. 1343 à 1359.

⁵Lee, S. J., Wolff, D., Kitko, C., et coll. « Measuring therapeutic response in chronic graft-vs.-host disease. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-vs.-host disease: IV. The 2014 Response Criteria Working Group report », *Biol Blood Marrow Transplant*, vol. 21, n° 6, 2015, p. 984 à 999.

Points de discussion

- D'après les observations de cliniciens experts et de patients, la GVH chronique touche une petite population de patients qui ont un important besoin non comblé d'options de traitement supplémentaires sûres et efficaces, étant donné la gravité de cette maladie associée à une morbidité importante.
- Le CCEM discute de la mesure dans laquelle la population des patients de l'essai REACH 3 correspond à la demande de remboursement. Selon les critères d'admissibilité à l'essai REACH 3, tous les patients devaient avoir obtenu une réponse insuffisante aux stéroïdes avec ou sans inhibiteur de la calcineurine. De plus, les patients participant à l'essai REACH 3 pouvaient avoir reçu un traitement à action générale de la GVH chronique en plus des corticostéroïdes avec ou sans inhibiteur de la calcineurine, ce qui correspondrait aux patients ayant une réponse insuffisante aux traitements à action générale autres que les stéroïdes. D'après les cliniciens experts consultés par l'ACMTS, la différence entre les patients ayant une réponse insuffisante aux corticostéroïdes seuls ou à des traitements multiples ne devrait pas avoir de répercussion sur l'effet du traitement par le ruxolitinib.
- L'essai REACH 3 a recruté des patients masculins et féminins de 12 ans ou plus. Cependant, seuls 3,6 % des patients de l'essai avaient moins de 18 ans. Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS estiment qu'il serait raisonnable de généraliser les résultats de l'essai REACH 3 aux adolescents de moins de 18 ans, puisque les adultes et les adolescents reçoivent le même type de prise en charge dans la pratique clinique et que le profil d'innocuité du ruxolitinib chez ces patients semble similaire à celui observé chez l'ensemble de la population d'analyse de l'innocuité lors de l'essai REACH 3. Par ailleurs, les résultats d'une étude d'observation de l'emploi du ruxolitinib chez des enfants et des adultes atteints d'une GVH chronique réfractaire aux stéroïdes portent à croire que l'effet du traitement et son profil d'innocuité sont similaires entre les adultes et les adolescents de 12 à 18 ans.

- Bien que le ruxolitinib semble entraîner légèrement plus d'évènements indésirables que le MTE, selon les cliniciens experts consultés par l'ACMTS, la plupart des évènements indésirables survenus en cours de traitement (EIST) associés à l'emploi du ruxolitinib peuvent être pris en charge par des modifications de la dose et un traitement symptomatique optimal (TSO). Le CCEM partage l'avis des cliniciens experts, qui estiment qu'aucun problème d'innocuité inattendu n'a été observé avec le ruxolitinib et que les patients peuvent être adéquatement pris en charge dans la pratique clinique.

Contexte

La GVH chronique est une complication associée aux allogreffes de cellules souches. Il s'agit d'un trouble multisystémique dans lequel les cellules immunitaires d'un donneur se retournent contre les tissus, les cellules et les organes de la personne ayant reçu la greffe, ce qui entraîne des lésions tissulaires, une défaillance des organes ou la mort. La GVH chronique apparaît habituellement 100 jours ou plus après l'allogreffe, et elle peut durer quelques mois ou la vie entière. Elle touche entre 35 % et 70 % des patients recevant une allogreffe de cellules souches. Il n'existe à l'heure actuelle aucun consensus sur les traitements de référence à utiliser en deuxième intention chez les patients atteints d'une GVH chronique réfractaire aux stéroïdes. Parmi les options de traitement de deuxième intention accessibles au Canada, on compte la photophérese extracorporelle (PEC), le mofétilmycophénolate, l'étanercept, le méthotrexate à faible dose, l'infliximab, les inhibiteurs de mTOR (cible mécaniste de la rapamycine) (comme le sirolimus), l'imatinib, le rituximab, l'ibrutinib, l'interleukine 2 (IL-2) à faible dose, le cyclophosphamide en schéma métronomique et, rarement, la pentostatine. Les traitements offerts ont une efficacité limitée et sont associés à de nombreux effets secondaires.

Le ruxolitinib est autorisé par Santé Canada dans le traitement de la GVH chronique chez l'adulte et l'enfant de 12 ans et plus ayant une réponse insuffisante aux corticostéroïdes ou à d'autres traitements à action générale. Il s'agit d'un inhibiteur de Janus kinases. Il est offert en comprimés de 5 mg, de 10 mg, de 15 mg et de 20 mg, et la posologie recommandée est de 10 mg par voie orale deux fois par jour. Selon la monographie du produit, une réduction graduelle de la dose de ruxolitinib peut être envisagée chez les patients qui répondent au traitement et ont abandonné la corticothérapie. Il est recommandé de réduire la dose de ruxolitinib de 50 % tous les deux mois; si des signes ou symptômes de GVH chronique réapparaissent pendant ou après la réduction de la dose, il faut envisager de réaugmenter la dose de traitement.

Sources d'information utilisées par le Comité

Pour formuler sa recommandation, le CCEM s'est penché sur les renseignements suivants :

- une revue portant sur un ECR de phase III mené chez des patients de 12 ans et plus atteints d'une GVH chronique modérée ou grave réfractaire aux stéroïdes;

- les points de vue des patients, recueillis par un rassemblement de patients créé conjointement par huit groupes de défense des intérêts des patients, soit Lymphome Canada (LC), la Société de leucémie et de lymphome du Canada (SLLC), Leucémie lymphoïde chronique (LLC) Canada, Myélome Canada, l'Association canadienne de l'anémie aplasique et de la myélodysplasie (ACAAM), la Fondation canadienne de recherche sur les néoplasmes myéloprolifératifs (CMPNRF), le Réseau canadien de la leucémie myéloïde chronique (LMC) et Transplantation et thérapie cellulaire Canada (CTTC);
- 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 commentaires de trois cliniciens spécialistes ayant une expertise dans le diagnostic et le traitement de la GVH chronique;
- les observations de deux groupes de cliniciens, soit CTTC (d'après les commentaires de huit cliniciens) et Hémopathies malignes complexes de Santé Ontario (Action Cancer Ontario) (d'après les commentaires de deux cliniciens);
- une analyse du modèle pharmacoéconomique et du rapport soumis par le promoteur.

Points de vue des parties prenantes

Observations des patients

Huit groupes de défense des intérêts des patients, soit LC, la SLLC, LLC Canada, Myélome Canada, l'ACAAM, la CMPNRF, le Réseau canadien de la LMC et CTTC, ont envoyé conjointement des observations de patients dans le cadre du présent examen. Les renseignements ont été recueillis à l'aide d'une enquête en ligne, et les réponses de 68 participants ont été incluses dans les observations des patients. Soixante patients indiquent avoir reçu une greffe de cellules souches, six n'en ont pas reçu et deux n'ont pas répondu à cette question. Parmi les 60 patients ayant reçu une greffe de cellules souches, 49 précisent qu'il s'agissait d'une allogreffe. Cinquante-trois patients ont présenté une GVH à la suite de leur greffe de cellules souches. On dispose des données sur le type de GVH chez 45 des 53 patients : 13 % d'entre eux sont atteints d'une GVH aiguë, 24 % d'une GVH chronique et 62 % d'une GVH aiguë et d'une GVH chronique. Vingt patients mentionnent avoir reçu un traitement par le ruxolitinib.

Les répondants indiquent qu'ils ont eu des symptômes de GVH de longue durée (entre 3 et 5 ans et plus de 5 ans pour 26 % et 28 % des répondants, respectivement). La prise en charge de la GVH a nécessité un grand nombre de consultations médicales, d'hospitalisations et de nuits passées loin du domicile. Les répondants signalent divers symptômes de la GVH qui ont des répercussions importantes sur leurs activités quotidiennes et altèrent leur qualité de vie. Ils citent notamment des problèmes liés à l'interruption de l'atteinte d'objectifs de vie (carrière professionnelle ou scolarité), des troubles du sommeil ainsi que des répercussions sur leur santé mentale (stress, anxiété, inquiétude et problèmes de concentration) et sur leurs finances. Parmi les autres symptômes signalés fréquemment par les répondants, on compte la sensation de brûlure et la rougeur de la peau de la paume des mains ou de la plante des pieds, les éruptions cutanées qui peuvent se propager au corps entier, les ampoules et la desquamation, des problèmes cutanés (sècheresse, éruption cutanée, démangeaisons, desquamation, brunissement, durcissement et resserrement), une hépatomégalie, une

sensibilité du foie, les taux anormaux d'enzymes hépatiques ou une insuffisance hépatique, la jaunisse, la sécheresse oculaire pouvant être accompagnée d'une sensation de brûlure ou de démangeaisons, la sécheresse de la bouche avec ou sans ulcères buccaux, la diarrhée, la perte d'appétit, les crampes d'estomac, les vomissements, la perte de poids, les douleurs musculaires et articulaires, les problèmes de mobilité, les infections et la difficulté à respirer.

D'après les observations des patients, les répondants souhaitent que de nouveaux médicaments ou traitements aient les effets suivants : amélioration de la survie globale et de la qualité de vie ainsi qu'atténuation des symptômes de la GVH, et ce avec des effets secondaires moins graves. Par ailleurs, les répondants estiment les facteurs suivants très importants : possibilité de recevoir le traitement en consultation externe (plutôt que de devoir passer une nuit à l'hôpital), accès au traitement localement (plutôt que de devoir effectuer de longs déplacements), remboursement du traitement par les assurances médicaments publiques ou privées et recommandation du traitement par des professionnels de la santé. Les répondants qui ont reçu le ruxolitinib indiquent que dans l'ensemble, ce traitement est efficace, qu'il a amélioré leur qualité de vie, que ses effets secondaires sont tolérables, qu'ils le prendraient de nouveau si leur médecin le leur recommandait et qu'ils le recommanderaient à d'autres patients.

Observations de cliniciens

Cliniciens experts consultés par l'ACMTS

Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS indiquent qu'à l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement de référence autorisé par Santé Canada contre la GVH chronique réfractaire aux stéroïdes, à l'exception de l'ibrutinib, qui est autorisé depuis 2017 dans cette indication chez l'adulte, mais qui n'a pas fait l'objet d'une évaluation par l'ACMTS et qui n'est remboursé que par des régimes privés d'assurance médicaments. Selon les cliniciens experts, les options de traitement de deuxième intention accessibles au Canada comptent la PEC, le mofétilmycophénolate, l'étanercept, le méthotrexate à faible dose, l'infliximab, les inhibiteurs de mTOR (comme le sirolimus), l'imatinib, le rituximab, l'ibrutinib, l'IL-2 à faible dose, le cyclophosphamide en schéma métronomique et, rarement, la pentostatine. Les cliniciens experts s'accordent pour dire qu'il existe un besoin à combler en matière de traitements efficaces ayant un profil de toxicité acceptable qui améliorent la QVLS, réduisent les symptômes de la GVH chronique et améliorent l'indice fonctionnel ainsi que la survie globale du patient. On souligne le besoin d'avoir un traitement administrable par voie orale, qui favoriserait l'observance du traitement et réduirait l'utilisation des hôpitaux ou des centres d'administration en consultation externe. Le ruxolitinib est utilisé en traitement d'appoint au schéma immunosuppresseur (corticostéroïdes avec ou sans inhibiteur de la calcineurine) chez des patients de 12 ans et plus atteints d'une GVH chronique modérée ou grave réfractaire aux stéroïdes, conformément à l'essai REACH 3. Il est entendu que le remboursement du ruxolitinib, qui est un traitement de la GVH chronique réfractaire aux stéroïdes, changerait probablement le paradigme de traitement actuel. Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS s'entendent pour dire que les patients sélectionnés selon les critères d'admission et les motifs d'exclusion de l'essai REACH 3 devraient être admissibles à un traitement par le ruxolitinib. Les sous-groupes de patients qui auraient le plus besoin d'un traitement par le ruxolitinib seraient les suivants : patients atteints d'une GVH chronique réfractaire aux glucocorticoïdes, par opposition aux patients avec dépendance aux glucocorticoïdes, et patients atteints de bronchiolite oblitérante. Les sous-groupes de patients chez qui le ruxolitinib serait le moins bénéfique pourraient comprendre les patients atteints d'une GVH chronique avec lésions lichénoïdes isolées, chez qui on privilégierait la PEC ou

l'IL-2 à faible dose plutôt que le ruxolitinib. Chez les patients présentant uniquement des manifestations auto-immunes de GVH chronique, comme la thrombocytopénie (ainsi que l'anémie hémolytique d'origine immunitaire, la glomérulonéphrite d'origine immunitaire et la myasthénie grave) il pourrait être préférable d'administrer du rituximab. Selon les cliniciens experts consultés par l'ACMTS, les résultats de l'essai REACH 3 pourraient raisonnablement être généralisés aux patients ayant reçu deux traitements à action générale ou plus de la GVH chronique en plus de corticostéroïdes avec ou sans inhibiteurs de la calcineurine et chez ceux ayant un indice fonctionnel ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 3 ou un indice fonctionnel de Karnofsky ou de Lansky inférieur à 60 %, si cet indice fonctionnel est lié à la GVH chronique et à ses symptômes. De plus, les cliniciens experts s'accordent pour dire qu'il serait raisonnable de laisser à la discrétion du médecin traitant une certaine souplesse dans l'emploi du ruxolitinib chez les patients atteints d'un syndrome de chevauchement ou d'une GVH chronique légère.

Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS estiment que les critères consensuels du National Institute of Health (NIH), qui ont été utilisés lors de l'essai REACH 3, permettent d'évaluer précisément la réponse de la GVH chronique au traitement. Cette réponse est habituellement évaluée toutes les 2 à 4 semaines, selon la gravité de la GVH chronique. Il pourrait être nécessaire d'effectuer une évaluation hebdomadaire au départ. Les cliniciens experts estiment que les réponses au traitement les plus significatives sur le plan clinique comprennent la réponse globale (réponse complète ou partielle), l'amélioration de la QVLS et de l'indice fonctionnel, la diminution des symptômes de GVH chronique (fréquence/gravité), la stabilité de la maladie (pas d'aggravation), l'amélioration de la survie globale et la possibilité de réduire la dose d'immunosuppresseurs ou de corticostéroïdes sans réapparition des signes et symptômes de GVH chronique ni besoin d'amorcer un nouveau traitement contre la maladie.

Les cliniciens experts estiment que le traitement par le ruxolitinib devrait être abandonné en cas de progression de la GVH chronique, de rechute d'une hémopathie maligne sous-jacente ou d'apparition d'effets toxiques intolérables (par exemple, anémie, thrombocytopénie ou effets toxiques neurologiques ne pouvant pas être pris en charge par une suspension du traitement ou une réduction de la dose). Après 24 semaines de traitement, une réduction graduelle de la dose de ruxolitinib peut être envisagée chez les patients qui répondent au traitement.

Groupes de cliniciens

Deux groupes de cliniciens ont soumis des observations : CTTC (d'après les commentaires de huit cliniciens) et Hémopathies malignes complexes de Santé Ontario (Action Cancer Ontario) (d'après les commentaires de deux cliniciens). Dans l'ensemble, l'avis des groupes de cliniciens rejoint celui des cliniciens experts consultés par l'ACMTS : ces deux groupes estiment en effet que, d'après les données probantes de l'essai REACH 3, le ruxolitinib devrait devenir le principal traitement de première intention de la GVH chronique réfractaire aux stéroïdes. Ils estiment que les critères évalués lors de l'essai REACH 3 sont applicables dans la pratique clinique au Canada et qu'ils reflètent bien les réponses significatives sur le plan clinique. Les deux groupes notent que le ruxolitinib semble avoir un effet immunosuppresseur moins important que celui des autres traitements accessibles. Les cliniciens de Santé Ontario soulignent les inconvénients des traitements accessibles actuellement, soit l'administration par voie intraveineuse, qui nécessite une hospitalisation, les effets secondaires, l'immunosuppression généralisée et le coût élevé des traitements et de leur administration. Les cliniciens de CTTC indiquent que le fait de disposer d'un traitement

de la GVH chronique réfractaire aux stéroïdes autorisé par Santé Canada et remboursé par les régimes publics d'assurance médicaments représenterait une avancée importante dans le cadre actuel, puisque les traitements existants ont de faibles taux de réponse et entraînent des taux importants d'effets toxiques. Selon les observations des cliniciens de CTTC lors de l'emploi du ruxolitinib (accessible par un programme d'accès humanitaire), l'efficacité réelle du traitement semble similaire à celle observée lors de l'essai REACH 3, avec un faible taux d'effets toxiques.

Observations des régimes d'assurance médicaments

On a recueilli les commentaires des régimes d'assurance médicaments qui participent aux processus d'examen en vue du remboursement de l'ACMTS. Les facteurs clés suivants pourraient influencer sur la mise en œuvre d'une recommandation de l'ACMTS concernant le ruxolitinib :

- comparateurs pertinents;
- amorce du traitement;
- cessation du traitement;
- prescription.

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
Comparateurs pertinents	
Existe-t-il une population de patients qui aurait besoin d'une combinaison de l'un des traitements de comparaison non approuvés et du ruxolitinib dans le traitement de la GVH chronique réfractaire aux stéroïdes?	Conformément au protocole de l'essai REACH 3, les patients atteints d'une GVH chronique réfractaire aux stéroïdes continuent à recevoir le schéma thérapeutique immunosuppresseur à action générale, constitué de corticostéroïdes avec ou sans inhibiteurs de la calcineurine, qui a été amorcé avant la répartition aléatoire. À l'occasion de son examen, l'ACMTS n'a pas repéré de données probantes appuyant un bénéfice des combinaisons thérapeutiques avec le ruxolitinib autres que l'ajout de stéroïdes avec ou sans inhibiteurs de la calcineurine.
Amorce du traitement	
Dans le cadre de la GVH chronique, quelle est la définition d'une réponse insuffisante aux corticostéroïdes ou d'une maladie réfractaire aux stéroïdes?	Comme l'indiquent les cliniciens experts consultés par l'ACMTS, ces éléments sont définis conformément aux critères consensuels 2014 du NIH ^a qui ont été utilisés lors de l'essai REACH 3. Selon les critères consensuels du NIH, la GVH chronique réfractaire aux corticostéroïdes, qu'un inhibiteur de la calcineurine soit utilisé en concomitance ou non, se définit par les cas de figure suivants : <ul style="list-style-type: none"> • Absence de réponse ou progression de la maladie après l'administration d'au moins 1 mg/kg/jour de prednisone (ou un équivalent) pendant au moins une semaine.

Questions de mise en œuvre	Réponse
	<ul style="list-style-type: none"> • Persistance de la maladie sans amélioration malgré un traitement continu par de la prednisone à > 0,5 mg/kg/jour ou à 1 mg/kg un jour sur deux (ou un équivalent) pendant au moins 4 semaines. • Augmentation de la dose de prednisone à > 0,25 mg/kg/jour (ou un équivalent) après deux tentatives infructueuses de diminuer la dose.
<p>Le ruxolitinib est utilisé dans le traitement de la GVH chronique chez les patients de 12 ans et plus ayant une réponse insuffisante aux corticostéroïdes ou à d'autres traitements à action générale.</p> <p>Quels sont les autres traitements à action générale de la GVH chronique précisés sur la demande de remboursement?</p>	<p>Les patients participant à l'essai REACH 3 pouvaient avoir reçu un traitement à action générale de la GVH chronique en plus des corticostéroïdes avec ou sans inhibiteur de la calcineurine, ce qui correspondrait aux patients ayant une réponse insuffisante aux traitements à action générale autres que les stéroïdes. Selon les cliniciens experts consultés par l'ACMTS, dans la pratique clinique au Canada, les patients peuvent avoir une réponse insuffisante à divers types d'immunosuppresseurs, notamment au rituximab, qui peut être préféré en cas de GVH chronique auto-immune, ou à la PEC, qui peut être choisie en cas de GVH chronique cutanéomuqueuse avec lésions lichénoïdes isolées. De plus, d'après les cliniciens experts, la différence selon que les patients ont une réponse insuffisante aux corticostéroïdes seuls ou à des traitements multiples n'aurait probablement pas de répercussion sur l'effet du traitement par le ruxolitinib.</p>
Cessation du traitement	
<p>Les problèmes d'innocuité de l'essai REACH 3 consistent en partie en des événements indésirables ayant mené à la cessation du traitement. Quels sont précisément les événements indésirables qui entraîneraient une cessation du traitement de la GVH chronique?</p>	<p>Il serait raisonnable de laisser à la discrétion du médecin traitant et du patient de déterminer au cas par cas le type d'effet toxique qui entraînerait une cessation du traitement.</p>
Prescription	
<p>Le patient peut s'administrer le ruxolitinib à domicile, ce qui présente des bénéfices importants pour le patient et pour le système de santé par rapport à d'autres traitements de deuxième intention qui s'administrent à l'hôpital ou dans des cliniques de perfusion.</p>	<p>Le CCEM prend acte de cette observation des régimes d'assurance médicaments.</p>
<p>Quel spécialiste ou prescripteur aurait la responsabilité d'amorcer un traitement par le ruxolitinib et d'en faire le suivi dans cette indication?</p>	<p>Le ruxolitinib est un agent administré par le patient par voie orale à domicile. Les patients sont évalués et pris en charge dans la clinique de suivi des greffes de cellules souches. Toutes les évaluations et les prescriptions doivent être effectuées par des personnes qui connaissent bien la GVH chronique. À l'occasion, les patients atteints d'une GVH chronique multisystémique grave doivent être hospitalisés afin de recevoir des traitements, y compris des stéroïdes et du ruxolitinib; ils recevront alors les soins appropriés dans un cadre hospitalier.</p>

GVH chronique = maladie chronique du greffon contre l'hôte; NIH = National Institute of Health; PEC = photophérèse extracorporelle

*Martin, P. J., Lee, S. J., Przepiorka, D., et coll. « National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-vs.-Host Disease: VI. The 2014 Clinical Trial Design Working Group Report », *Biol Blood Marrow Transplant*, vol. 21, n° 8, 2015, p. 1343 à 1359.

Données probantes cliniques

L'essai REACH 3 est un ECR multicentrique international de phase III mené actuellement en mode ouvert et comparant le ruxolitinib (à 10 mg par voie orale deux fois par jour) avec le MTE au choix du chercheur chez des patients de 12 ans et plus atteints d'une GVH chronique modérée ou grave réfractaire aux stéroïdes. Les patients continuaient à recevoir le schéma thérapeutique immunosuppresseur à action générale de référence, constitué de corticostéroïdes avec ou sans inhibiteurs de la calcineurine. Au total, 329 patients sont répartis aléatoirement selon un rapport de 1:1 dans deux groupes recevant soit le ruxolitinib, soit le MTE. La randomisation est stratifiée selon la gravité de la GVH chronique (modérée ou grave), conformément aux critères consensuels du NIH (Jagasia et coll., 2015). Le critère d'évaluation principal est le TRG au 1^{er} jour du 7^e cycle, et les principaux critères d'évaluation secondaires comprennent la SSE et le score à l'échelle modifiée d'évaluation des symptômes de Lee. Parmi les autres critères d'évaluation secondaires, on compte le TRG au 1^{er} jour du 4^e cycle, la QVLS, la gravité des symptômes, la durée de la réponse (DDR), la meilleure réponse globale (MRG), la SG, la mortalité sans rechute, l'incidence de rechute ou de progression du cancer, la dose de stéroïdes, l'utilisation des ressources et l'innocuité.

Les patients recrutés pour l'essai REACH 3 ont au moins 12 ans, ont reçu une allogreffe de cellules souches, présentent une prise de greffe myéloïde ou plaquettaire documentée (nombre absolu de neutrophiles [NAN] > 1 000/mm³ et nombre de plaquettes > 25 000/mm³) et ont reçu un diagnostic de GVH chronique modérée ou grave qui s'est avérée réfractaire aux corticostéroïdes selon les critères consensuels du NIH (Martin et coll. 2015). Les patients prenant au moins deux traitements à action générale de la GVH chronique en plus des corticostéroïdes avec ou sans inhibiteurs de la calcineurine, ayant une fonction rénale ou gastro-intestinale altérée ou atteints d'une maladie hépatique associée ou non à la GVH sont exclus. La moyenne d'âge des patients du groupe du ruxolitinib et du groupe du MTE est de 45,9 ans (écart-type [É.-T.] de 15,68) et de 47,2 ans (É.-T. de 16,17), respectivement. Par rapport au groupe du MTE, le groupe du ruxolitinib comporte une proportion moins importante de femmes (33,0 % contre 43,9 %), de patients répondant au critère « A » de maladie réfractaire aux corticostéroïdes (37,6 % contre 44,5 %) et de patients ayant reçu uniquement des stéroïdes comme traitement à action générale de la GVH chronique ou GVH chronique réfractaire aux stéroïdes (42,4 % contre 49,4 %), ainsi qu'une proportion plus importante de patients ayant des antécédents de GVH aigüe de grade 2 (32,1 % contre 26,2 %) et de patients répondant au critère « B » de maladie réfractaire aux corticostéroïdes (35,2 % contre 25,6 %). La majorité des patients sont atteints d'une GVH chronique grave réfractaire aux stéroïdes (58 % dans le groupe du ruxolitinib et 54,9 % dans le groupe du MTE), répondent au critère « A » (37,6 % et 44,5 %, respectivement) ou « B » (35,2 % et 25,6 %, respectivement) de la maladie réfractaire aux corticostéroïdes, et la plupart des patients ont reçu soit uniquement des stéroïdes (42,4 % et 49,4 %, respectivement), soit des stéroïdes avec un inhibiteur de la calcineurine (41,2 % et 42,1 %, respectivement) comme traitement à action générale antérieur de la GVH chronique ou de la GVH chronique réfractaire aux stéroïdes. La leucémie/syndrome myélodysplasique (SMD) est la maladie sous-jacente la plus courante (73,3 % dans le groupe du ruxolitinib et 74,4 % dans le groupe du MTE) et la durée moyenne écoulée entre la greffe et le diagnostic de GVH chronique (247,0 jours contre 230,0 jours) ainsi qu'entre le diagnostic initial et la randomisation (3,9 années contre 3,52 années) est similaire entre les deux groupes.

Le présent examen de l'ACMTS se fonde sur la date limite de collecte des données du 8 mai 2020. Les résultats finaux de l'étude devraient être publiés quand l'étude sera terminée (entre le troisième et le quatrième trimestre 2022, selon les estimations). Une méthode d'analyse séquentielle hiérarchique prédéfinie a été appliquée pour le critère d'évaluation principal et les deux principaux critères d'évaluation secondaire : cette analyse comprend l'analyse intermédiaire (réalisée quand 196 patients [60 % des 324 patients ciblés] ont effectué la visite du 1^{er} jour du 7^e cycle ou abandonné avant ce moment; date limite de collecte des données le 9 juillet 2019) et l'analyse principale (réalisée quand l'ensemble des 329 patients ont effectué la visite du 1^{er} jour du 7^e cycle ou abandonné avant ce moment; date limite de collecte des données le 8 mai 2020).

Efficacité

Au moment de l'analyse intermédiaire (date limite de collecte des données le 9 juillet 2019), la SSE médiane n'était pas atteinte (IC à 95 % de 11,9 à non estimable) dans le groupe du ruxolitinib, et elle était de 5,6 mois (4,5 à 5,8 mois) dans le groupe du MTE, avec un RRI stratifié de 0,315 (IC à 95 % de 0,205 à 0,485) à l'avantage du groupe du ruxolitinib. Au moment de l'analyse principale (date limite de collecte des données le 8 mai 2020), la SSE médiane n'était pas atteinte (IC à 95 % de 18,6 à non estimable) dans le groupe du ruxolitinib, et elle était de 5,7 mois (IC à 95 % de 5,6 à 6,5) dans le groupe du MTE, avec un RRI stratifié de 0,370 (IC à 95 % de 0,268 à 0,510) à l'avantage du groupe du ruxolitinib. Aucune analyse officielle de la SSE n'a été effectuée lors des analyses principales, puisque les résultats ont atteint une signification statistique lors de l'analyse intermédiaire.

Au moment de l'analyse intermédiaire (date limite de collecte des données le 9 juillet 2019), l'essai REACH 3 avait atteint son objectif principal. La proportion de patients ayant obtenu une réponse globale au 1^{er} jour du 7^e cycle était de 50,5 % (n = 49; IC à 95 % de 40,2 à 60,8) dans le groupe du ruxolitinib et de 26,3 % (n = 26; IC à 95 % de 17,9 à 36,1) dans le groupe du MTE, avec un rapport de cotes stratifié de 2,98 (IC à 95 % de 1,62 à 5,48). La proportion de patients ayant obtenu une réponse complète (RC) et une réponse partielle (RP) était de 8,2 % (n = 11) et de 42,3 % (n = 71), respectivement, dans le groupe du ruxolitinib, et de 3,0 % (n = 5) et de 23,2 % (n = 37), respectivement, dans le groupe du MTE. Au moment de l'analyse principale (8 mai 2020), le TRG au 1^{er} jour du 7^e cycle a été atteint chez 49,7 % des patients (n = 82; IC à 95 % de 41,8 à 57,6) dans le groupe du ruxolitinib, et chez 25,6 % des patients (n = 42; IC à 95 % de 19,1 à 33,0) dans le groupe du MTE, avec un rapport de cotes stratifié de 2,99 (IC à 95 % de 1,86 à 4,80). Aucune analyse officielle du TRG au 1^{er} jour du 7^e cycle n'a été effectuée lors des analyses principales, puisque les résultats ont atteint une signification statistique lors de l'analyse intermédiaire. La proportion de patients ayant obtenu une RC et une RP était de 6,7 % (n = 11) et de 43,0 % (n = 71), respectivement, dans le groupe du ruxolitinib, et de 3,0 % (n = 5) et de 22,6 % (n = 37), respectivement, dans le groupe du MTE. L'analyse de soutien du TRG effectuée le 1^{er} jour du 1^{er} cycle sur la population d'analyse prévue au protocole donne des résultats cohérents avec ceux obtenus sur l'ensemble de la population d'analyse.

Au moment de l'analyse principale, les résultats du score à l'échelle modifiée d'évaluation des symptômes de Lee portent à croire que le taux de répondants (comprenant les patients ayant obtenu une amélioration d'au moins 7 points sur le score total des symptômes par rapport au départ) jusqu'au 1^{er} jour du 7^e cycle est plus important dans le groupe du ruxolitinib (24,2 % [IC à 95 % de 17,9 à 31,5]) que dans le groupe du MTE (11 % [IC à 95 % de 6,6 à 16,8]), avec un rapport de cotes de 2,62 (IC à 95 % de 1,42 à 4,82). L'amélioration du score total des symptômes a fait l'objet d'une analyse en bonne et due forme lors de l'analyse principale,

puisque les résultats obtenus lors de l'analyse intermédiaire ne permettaient pas de rejeter l'hypothèse nulle.

À la date limite de collecte des données du 8 mai 2020, la proportion de patients qui avaient obtenu la MRG (RC ou RP à n'importe quel point d'analyse jusqu'au 1^{er} jour du 7^e cycle inclus et avant le début d'un changement ou d'un ajout de traitement à action générale de la GVH chronique) était de 76,4 % (IC à 95 % de 69,1 à 82,6) dans le groupe du ruxolitinib, et de 60,4 % (IC à 95 % de 52,4 à 67,9) dans le groupe du MTE, avec un rapport de cotes de 2,17 (IC à 95 % de 1,34 à 3,52). Parmi les patients ayant obtenu la MRG, la DDR médiane n'a pas été atteinte (IC à 95 % de 20,2 à non estimable) dans le groupe du ruxolitinib, et elle a été de 6,2 mois (IC à 95 % de 4,7 à 13,1) dans le groupe du MTE.

Au moment de la date limite de collecte des données du 8 mai 2020, 58 décès s'étaient produits dans les deux groupes à l'étude. La durée médiane de suivi de la SG était de 57,3 semaines chez l'ensemble des patients, et elle était de 56,6 semaines dans le groupe du ruxolitinib et de 57,9 semaines dans le groupe du MTE. La SG médiane n'a été atteinte dans aucun des deux groupes (IC à 95 % de non estimable à non estimable), avec un RRI stratifié de 1,86 (IC à 95 % de 0,648 à 1,820).

Pendant l'intervalle de temps écoulé entre le jour 166 et le jour 168 (fin du 6^e cycle), un nombre similaire de patients des deux groupes de traitement ont obtenu une réduction de la dose de corticostéroïdes de ≥ 50 % (en fonction du poids corporel) par rapport au départ (groupe du ruxolitinib : 84 patients sur 118, soit 71,2 %; groupe du MTE : 80 patients sur 115, soit 69,6 %). La réduction de la dose de stéroïdes a été légèrement (mais systématiquement) plus importante dans le groupe du ruxolitinib par rapport au groupe du MTE. Le nombre de patients ne prenant plus de stéroïdes entre le jour 155 et le jour 168 était de 37 (31,4 %) dans le groupe du ruxolitinib, et de 32 (27,8 %) dans le groupe du MTE.

Innocuité

Jusqu'au 1^{er} jour du 7^e cycle, le pourcentage de patients ayant signalé au moins un EIST était de 97,6 % dans le groupe du ruxolitinib et de 91,8 % dans le groupe du MTE. Les EIST les plus fréquemment signalés dans le groupe du ruxolitinib (ruxolitinib contre MTE) sont les suivants : anémie (29,1 % contre 12,7 %), pyrexie (15,8 % contre 9,5 %), hausse du taux d'alanine aminotransférase (15,2 % contre 4,4 %), hypertension (15,8 % contre 12,7 %) et hausse du taux sanguin de créatinine (13,9 % contre 4,4 %). Les EIST les plus fréquemment signalés dans le groupe du MTE (ruxolitinib contre MTE) sont les suivants : diarrhée (10,3 % contre 13,3 %), anémie (29,1 % contre 12,7 %), hypertension (15,8 % contre 12,7 %), pneumonie (10,9 % contre 12,7 %) et nausées (9,1 % contre 10,1 %). Le pourcentage de patients ayant signalé des EIST de grade 3 ou plus jusqu'au 1^{er} jour du 7^e cycle est similaire entre les deux groupes de traitement (57,0 % des patients du groupe du ruxolitinib et 57,6 % des patients du groupe du MTE). Les EIST de grade 3 ou plus les plus fréquemment signalés (ruxolitinib contre MTE) sont l'anémie dans le groupe du ruxolitinib (12,7 % contre 7,6 %) et la pneumonie dans le groupe du MTE (8,5 % contre 9,5 %). Parmi les autres EIST de grade 3 ou plus fréquemment signalés dans les deux groupes de traitement jusqu'au 1^{er} jour du 7^e cycle (ruxolitinib contre MTE), on compte la neutropénie (8,5 % contre 3,8 %), la thrombocytopénie (10,3 % contre 5,7 %), la hausse du taux de gamma-glutamyl transférase (6,7 % contre 1,9 %) et l'hypertension (4,8 % contre 7,0 %).

Jusqu'au 1^{er} jour du 7^e cycle, le pourcentage de patients ayant signalé des EIST graves était de 33,3 % dans le groupe du ruxolitinib et de 36,7 % dans le groupe du MTE. L'EIST grave le

plus fréquemment signalé dans les deux groupes de traitement est la pneumonie (7,9 % des patients du groupe du ruxolitinib et 8,2 % des patients du groupe du MTE). Parmi les autres EIST graves fréquemment signalés dans les deux groupes de traitement (ruxolitinib contre MTE), on compte la pyrexie (4,8 % contre 1,9 %), la neutropénie fébrile (1,8 % contre 1,3 %), l'embolie pulmonaire (1,2 % contre 1,9 %) et les lésions rénales aigües (1,2 % contre 1,9 %).

Jusqu'au 1^{er} jour du 7^e cycle, le pourcentage de patients ayant cessé le traitement à cause d'EIST était de 16,4 % dans le groupe du ruxolitinib et de 7,0 % dans le groupe du MTE. L'EIST ayant mené à la cessation du traitement le plus fréquemment signalé dans les deux groupes de traitement est la pneumonie (4,8 % dans le groupe du ruxolitinib et 1,3 % dans le groupe du MTE), suivie de l'anémie (0,6 % dans le groupe du ruxolitinib et 0,6 % dans le groupe du MTE). Un pneumothorax s'est produit chez 1,2 % des patients du groupe du ruxolitinib et chez aucun patient du groupe du MTE.

Jusqu'au 1^{er} jour du 7^e cycle, le nombre de patients décédés pendant le traitement était de 13 (7,9 %) et de 9 (5,7 %) dans le groupe du ruxolitinib et celui du MTE, respectivement. La cause du décès pendant le traitement jusqu'à ce moment était le plus souvent l'indication de l'essai (GVH chronique et/ou complications attribuées au traitement de la GVH chronique), à l'origine du décès de 12 patients (7,3 %) du groupe du ruxolitinib et de 6 patients (3,8 %) de celui du MTE. Un patient du groupe du ruxolitinib est décédé plus de 30 jours après la dernière dose à cause d'une détérioration générale de son état de santé. Dans le groupe du MTE, un patient est décédé d'une pneumonie, un d'une sepsie et un d'une infection généralisée.

Jusqu'au 1^{er} jour du 7^e cycle, les infections les plus fréquemment signalées dans le groupe du ruxolitinib et celui du MTE étaient les infections autres que la tuberculose (62,4 % et 58,2 %, respectivement), les autres infections (48,5 % et 47,5 %, respectivement), la pneumonie (19,4 % et 17,1 %, respectivement) et les infections opportunistes (11,5 % et 12,0 %, respectivement).

Jusqu'au 1^{er} jour du 7^e cycle, le nombre de patients présentant des anomalies lipidiques, quel qu'en soit le grade, était de 31 (18,8 %) et de 23 (14,6 %) dans le groupe du ruxolitinib et celui du MTE, respectivement. Les anomalies lipidiques les plus fréquemment signalées dans le groupe du ruxolitinib et celui du MTE, respectivement, sont l'hypertriglycéridémie (9,7 % et 8,2 %), la hausse du taux de cholestérol dans le sang (7,3 % et 4,4 %), l'hypercholestérolémie (5,5 % et 1,3 %) et l'hyperlipidémie (2,4 % et 2,5 %).

Jusqu'au 1^{er} jour du 7^e cycle, le nombre de patients signalant des troubles rénaux et urinaires, quel qu'en soit le grade, était de 16 (9,7 %) et de 17 (10,8 %) dans le groupe du ruxolitinib et celui du MTE, respectivement. Les troubles rénaux et urinaires les plus fréquemment signalés dans le groupe du ruxolitinib et celui du MTE étaient les lésions rénales aigües (2,4 % et 3,8 %, respectivement), l'insuffisance rénale (1,2 % et 1,3 %, respectivement), l'hématurie (1,2 % et 1,9 %, respectivement) et la protéinurie (0,6 % et 1,3 %, respectivement).

Jusqu'au 1^{er} jour du 7^e cycle, les événements de cytopénie, quel qu'en soit le grade, les plus fréquemment signalés dans le groupe du ruxolitinib et celui du MTE étaient l'érythropénie (29,7 % et 12,7 %, respectivement), la leucopénie (18,8 % et 13,9 %, respectivement), la thrombocytopénie (21,2 % et 14,6 %, respectivement) et les autres cytopénies (1,2 % et 1,3 %, respectivement).

Jusqu'au 1^{er} jour du 7^e cycle, les événements de saignement, quel qu'en soit le grade, les plus fréquemment signalés dans le groupe du ruxolitinib et celui du MTE étaient l'hémorragie

(11,5 % et 14,6 %, respectivement), les événements hémorragiques (6,7 % et 10,1 %, respectivement), les ecchymoses (4,2 % et 2,5 %, respectivement) et les saignements gastro-intestinaux (1,2 % et 3,2 %, respectivement).

Évaluation critique

L'essai REACH 3 est mené en mode ouvert; le chercheur et les participants à l'essai savent donc quel traitement est administré, ce qui augmente le risque de biais de l'observateur et de biais de mesure. Il est donc possible que les résultats soient biaisés à l'avantage du ruxolitinib si l'évaluateur (chercheur ou patient) croit que le médicament à l'étude est susceptible de procurer un bénéfice. Les résultats subjectifs (résultats néfastes et résultats rapportés par les patients [comme le score à l'échelle modifiée de Lee], notamment) risquent particulièrement d'être biaisés à cause du mode ouvert de l'essai. De plus, il est reconnu que la complexité sous-jacente de la GVH chronique constitue une difficulté importante pour l'élaboration et l'analyse des essais cliniques dans le cadre actuel, et qu'elle pourrait contribuer à une variabilité de l'évaluation des réponses selon la subjectivité des médecins. Afin de limiter les répercussions de ces biais, les chercheurs ont utilisé des critères normalisés (utilisation des critères consensuels du NIH [Lee 2015] pour évaluer la GVH chronique et les réponses pour tous les organes). Les patients du groupe du MTE qui n'ont pas obtenu de réponse peuvent ajouter ou amorcer un nouveau traitement à action générale jusqu'au 1^{er} jour du 7^e cycle sans avoir à arrêter le traitement initial à l'étude; cependant, les patients du groupe du ruxolitinib doivent arrêter le traitement s'ils changent de traitement à action générale ou qu'ils en ajoutent un à leur schéma thérapeutique. Ce mode opératoire pourrait avoir biaisé les signalements d'événements indésirables (EI) entraînant la cessation du traitement en défaveur du groupe du ruxolitinib. Selon les cliniciens experts consultés par l'ACMTS, en cas de GVH chronique, il est courant d'effectuer des changements de traitements à action générale ou d'ajouter de tels traitements dans la pratique clinique actuelle. Les cliniciens experts estiment que les changements apportés aux traitements des patients du groupe du MTE jusqu'au 1^{er} jour du 7^e cycle risquent peu d'avoir une influence sur les résultats de SG, étant donné la similarité de l'efficacité et des réponses obtenues avec différents traitements à action générale. Les scores obtenus à l'échelle modifiée d'évaluation des symptômes de Lee ont été relevés jusqu'au 1^{er} jour du 7^e cycle (chaque cycle durant 28 jours), ce qui peut ne pas être représentatif de l'expérience des patients avec le ruxolitinib sur une longue période. Cependant, le calendrier d'évaluation coïncide avec l'évaluation du critère principal, soit le TRG au 1^{er} jour du 7^e cycle, et les cliniciens experts consultés par l'ACMTS estiment que si la gravité des symptômes avait changé, cela se serait vu lors des six premiers cycles de traitement. En raison de plusieurs limites importantes, notamment le caractère non inférentiel des analyses, la baisse importante du nombre de patients pouvant fournir une évaluation au fil du temps et le caractère ouvert de l'essai, il est difficile d'interpréter les résultats d'évaluation de la qualité de vie selon le questionnaire EQ-5D-5L (5 dimensions, 5 niveaux) ainsi que les scores de greffe de moelle osseuse de la FACT (Functional Assessment of Cancer Therapy).

Peu de patients de l'essai ont moins de 18 ans. Les cliniciens experts estiment qu'il est possible de généraliser les résultats de l'essai aux adolescents de moins de 18 ans, puisque les adultes et les adolescents reçoivent le même type de prise en charge dans la pratique clinique et que le profil d'innocuité du ruxolitinib chez ces patients est acceptable et similaire à celui observé chez l'ensemble de la population d'évaluation de l'innocuité. De plus, rien d'un point de vue biologique ne permet de supposer que les résultats obtenus avec le ruxolitinib seraient différents chez les adultes et chez les adolescents atteints de GVH chronique.

réfractaire aux stéroïdes. Les cliniciens experts s'accordent pour dire que les critères consensuels du NIH utilisés pour évaluer la réponse au traitement lors de l'essai sur la GVH chronique et le calendrier de réduction progressive des doses de traitement appliqué pendant l'essai sont dans l'ensemble représentatifs de la pratique clinique au Canada. Les proportions de patients atteints d'une GVH chronique légère, modérée et grave ainsi que les proportions de patients dont la maladie répondait aux différents critères de GVH chronique réfractaire aux stéroïdes (« A » par rapport à « B » par rapport à « C ») sont représentatives de la pratique clinique actuelle.

Comparaisons indirectes

Aucune comparaison de traitements indirecte n'est fournie par le promoteur auprès de l'ACMTS ni repérée dans la recherche documentaire effectuée.

Autres données probantes pertinentes

Parmi les autres données probantes pertinentes, on compte :

- une autre étude pertinente (Moiseev et coll., 2020), comprise dans le dossier soumis à l'ACMTS par le promoteur, fournissant des conclusions sur l'emploi du ruxolitinib chez les adultes et les enfants atteints de GVH chronique réfractaire aux stéroïdes;
- des analyses à postériori de l'essai REACH 3, qui ont été appliquées au modèle pharmacoéconomique soumis.

Étude de Moiseev et coll. (2020)

Description de l'étude

L'article publié par Moiseev et coll. (2020) porte sur une étude russe monocentrique prospective menée en mode ouvert chez 75 patients atteints de GVH réfractaire aux stéroïdes soit aiguë (n = 32), soit chronique (N = 43). La population à l'étude comprend des adultes et des enfants à parts égales (avec 53 % d'enfants dans le groupe de la GVH aiguë et 39 % dans le groupe de la GVH chronique). Les âges médians dans les groupes de la GVH aiguë et chronique sont respectivement de 17 ans (de 1 à 67 ans) et de 21 ans (de 2 à 62 ans). Les participants reçoivent du ruxolitinib à une dose initiale de 10 mg deux fois par jour chez les adultes et les enfants de plus de 40 kg et de 0,15 mg/kg deux fois par jour chez les enfants de moins de 40 kg. Les traitements antérieurs sont poursuivis si le médecin traitant estime que c'est nécessaire. Le traitement par le ruxolitinib est abandonné en cas de signes de progression de la GVH. Le critère d'évaluation principal est le TRG. Le TRG a été évalué selon les critères de Martin et coll. (2009) dans le traitement de la GVH aiguë et selon les critères du NIH de Lee et coll. (2015) dans le traitement de la GVH chronique. Les critères d'évaluation secondaires comprennent la SG, les effets toxiques, les rechutes et les infections.

Efficacité

Le TRG est de 75 % (IC à 95 % de 57 à 89) dans le groupe de la GVH aiguë et de 81 % (IC à 95 % de 67 à 92) dans le groupe de la GVH chronique. La SG est de 59 % (IC à 95 % de 49 à 74) dans le groupe de la GVH aiguë et de 85 % (IC à 95 % de 70 à 93) dans le groupe de la GVH chronique. Chez les patients atteints de GVH aiguë et de GVH chronique, aucune différence significative n'a été constatée entre les adultes et les enfants pour chacun des critères d'évaluation, y compris le TRG (GVH aiguë : $p = 0,31$; GVH chronique : $p = 0,35$) et la survie (GVH aiguë : $p = 0,44$; GVH chronique : $p = 0,12$).

Innocuité

Les effets toxiques hématologiques sont l'EI signalé le plus fréquemment, avec 79 % et 44 % des patients souffrant de neutropénie de grades III et IV dans les groupes de la GVH aiguë et de la GVH chronique, respectivement. Aucune différence significative n'a été relevée en matière d'innocuité entre les adultes et les enfants.

Évaluation critique

L'interprétation des résultats de l'étude est limitée par son caractère observationnel et sa conception en mode ouvert. En raison du manque de groupe de référence et de l'absence d'insu, il est difficile de déterminer l'efficacité du traitement d'après les résultats de l'étude. La taille relativement petite de l'échantillon de patients atteints de GVH chronique (N = 43) limite la généralisabilité des résultats obtenus. De plus, comme l'étude a été menée en Russie, la généralisabilité de ses résultats au contexte canadien pourrait être limitée.

Pertinence pour l'examen de l'ACMTS

Lors de l'essai REACH 3, le nombre de patients de 12 à 18 ans représente une petite proportion de l'échantillon à l'étude (3,6 %). Lors de l'étude de Moiseev et coll., les jeunes de moins de 18 ans représentent environ la moitié de l'échantillon à l'étude. Par conséquent, cette étude complémentaire ajoute des données probantes sur l'emploi du ruxolitinib chez les patients de moins de 18 ans.

Analyses à postériori de l'essai REACH 3

Plusieurs analyses à postériori ont été menées sur l'essai REACH 3; les résultats de ces analyses ont été appliqués au modèle pharmacoeconomique soumis. Un résumé global des méthodes et résultats des analyses à postériori a été fourni par le promoteur. Ces analyses portent notamment sur la SG selon la réponse, la DDR selon le TRG, la durée du traitement après la répartition aléatoire, la durée du traitement selon la réponse au 1^{er} jour du 7^e cycle et après, l'utilisation des ressources selon le groupe de traitement et selon la réponse au 1^{er} jour du 7^e cycle et la dose hebdomadaire. L'équipe d'examen de l'ACMTS n'a pas été en mesure d'effectuer une évaluation rigoureuse de la mise en œuvre et des résultats des analyses à postériori, puisque le promoteur n'a fourni qu'un résumé global des méthodes employées. Dans l'ensemble, l'équipe méthodologique de l'ACMTS considère que les résultats des analyses à postériori sont exploratoires et ne font que soulever des hypothèses. En raison de l'absence d'analyses statistiques d'inférence officielles, la capacité d'interprétation des résultats de telles analyses par l'équipe d'examen de l'ACMTS est fortement limitée.

Données probantes économiques

Tableau 3 : Cout et rapport cout/efficacité

Aspect	Description
Type d'évaluation économique	Analyse cout/utilité Modèle semi-markovien
Population cible	Patients de 12 ans et plus atteints d'une GVH chronique réfractaire aux stéroïdes
Traitement	Ruxolitinib
Prix indiqué	Ruxolitinib <ul style="list-style-type: none"> • Comprimé de 5 mg : 86,6275 \$ • Comprimé de 10 mg : 87,3775 \$ • Comprimé de 15 mg : 87,5775 \$ • Comprimé de 20 mg : 87,6375 \$
Cout du traitement	Au prix indiqué par le promoteur, soit 87,3775 \$ le comprimé de 10 mg, le cout d'une année complète de traitement par le ruxolitinib serait de 63 786 \$.
Comparateurs	MTE, soit rituximab, PEC, imatinib, méthotrexate, mofétilmycophénolate, sirolimus et ibrutinib
Perspective	Payeur de soins de santé financé par les fonds publics au Canada
Critères d'évaluation	AVAQ, AV
Horizon temporel	Vie entière (40 ans)
Principale source de donnée	ECR multicentrique de phase III REACH 3 mené en mode ouvert et comparant l'efficacité et l'innocuité du ruxolitinib par voie orale et du MTE au choix du chercheur chez des patients de 12 ans et plus atteints de GVH chronique réfractaire aux stéroïdes à la suite d'une allogreffe de cellules souches.
Principales limites	<ul style="list-style-type: none"> • La majorité des paramètres utilisés dans le modèle sont issus de l'analyse à postériori des résultats de l'essai REACH 3 effectuée par le promoteur. Comme les résultats des analyses à postériori soulèvent des hypothèses, à l'issue de son examen clinique, l'ACMTS conclut que ces résultats sont probablement incertains en raison de plusieurs limites. • Le promoteur n'a envisagé qu'un seul sens d'évolution de l'état de santé des répondants, sans tenir compte de leur état de santé sous-jacent à la GVH chronique réfractaire aux stéroïdes dans le modèle, et notamment de paramètres jugés importants par les patients et les cliniciens. Par conséquent, la structure du modèle ne permet pas de refléter efficacement l'état de santé. • Dans son analyse, le promoteur a supposé un bénéfice indéfini en matière de SG des répondants, qui n'apparaît pas dans son analyse à postériori et ne correspond pas aux attentes des cliniciens experts consultés à l'occasion du présent examen. • Comme il n'existe aucune donnée sur la durée de maintien de la réponse au ruxolitinib à long terme, les estimations de la DDR au ruxolitinib sont très incertaines. De plus, selon les experts, la DDR au MTE est très variable (en fonction des traitements employés) et le promoteur pourrait avoir sous-estimé la DDR à long terme. • Pour indiquer les doses du MTE, le promoteur s'est appuyé sur son analyse à postériori de l'essai REACH 3, qui n'a pas pu être validée par l'ACMTS. Certaines doses du MTE utilisées dans le modèle ne correspondent pas aux études cliniques publiées sur les produits en question ou à leur monographie.

Aspect	Description
	<ul style="list-style-type: none"> • Selon les régions et les cliniciens, il existe une grande variation de distribution des traitements utilisés en matière de MTE. Cela ajoute de l'incertitude, puisque les différentes distributions de traitements font changer le cout du traitement de référence auquel est comparé le ruxolitinib, et donc le rapport cout/efficacité. • L'intégration de traitements subséquents chez les patients qui ne répondent pas au ruxolitinib n'est pas bien effectuée par le promoteur. En effet, il ne fait qu'ajouter des couts de traitement appliqués jusqu'au décès, sans permettre le passage des patients ne répondant pas au traitement par le ruxolitinib à un groupe répondant à un traitement ultérieur, ce que les experts jugent inapproprié.
Résultats de la réanalyse de l'ACMTS	<ul style="list-style-type: none"> • En raison de l'incertitude importante qui entoure les données issues de l'analyse à postériori de l'essai REACH 3 effectuée par le promoteur et du caractère inapproprié de la structure du modèle, l'ACMTS n'a pas été en mesure de déterminer un scénario de référence pour son analyse. Une réanalyse exploratoire a donc été effectuée à partir d'hypothèses plus pertinentes, mais l'ACMTS estime que l'ampleur du bénéfice clinique estimé du ruxolitinib pourrait encore être surestimée dans cette réanalyse. • L'ACMTS a effectué de nouvelles analyses exploratoires afin de pallier les limites liées à l'incertitude en matière d'efficacité à long terme, en retirant le bénéfice en matière de SG chez les patients répondant au traitement, en supposant que le ruxolitinib entraîne une DDR proportionnellement meilleure que le MTE, en modifiant les extrapolations en matière de DDR du MTE afin de mieux correspondre aux attentes des cliniciens experts, en modifiant les doses du MTE afin qu'elles correspondent aux publications sur ces produits et à leur monographie et en ajustant la distribution des traitements du MTE par rapport aux attentes des cliniciens experts. • La réanalyse exploratoire de l'ACMTS porte à croire que le RCED du ruxolitinib par rapport au MTE est de 1 062 977 \$ l'AVAQ (gain d'AVAQ de 0,10 et couts de 106 178 \$).
	<ul style="list-style-type: none"> • Pour que le ruxolitinib soit considéré comme rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée, son prix devrait être réduit d'au moins 65 %. Cependant, étant donné l'incertitude entourant le modèle économique, des réductions de prix supplémentaires pourraient être nécessaires.

AV = année de vie; AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; DDR = durée de la réponse; GVH = maladie du greffon contre l'hôte; MTE = meilleur traitement existant; PEC = photophérèse extracorporelle

Impact budgétaire

L'ACMTS a relevé les principales limites suivantes dans l'analyse du promoteur : tout d'abord, il existe de l'incertitude quant à l'estimation de la taille de la population, puisque l'approche du promoteur repose fortement sur l'avis des cliniciens experts. De plus, la proportion de patients admissibles à un remboursement par les régimes publics d'assurance médicaments selon l'estimation du promoteur sous-estime la taille du marché, et donc l'impact budgétaire. Ensuite, on note une incertitude sur la part de marché du ruxolitinib et des produits de comparaison. Enfin, il existe une incertitude sur la posologie, la durée et le cout des traitements de comparaison.

Dans sa réanalyse, l'ACMTS a adopté le point de vue des régimes d'assurance médicaments publics, modifié les parts de marché des produits de comparaison, augmenté la part de marché et la rapidité d'adoption du ruxolitinib et modifié les posologies du rituximab, de l'ibrutinib, de l'imatinib et de la PEC afin de les faire correspondre aux monographies de ces produits ainsi qu'aux données publiées.

Bien que le promoteur ait estimé que le ruxolitinib entraînerait un impact budgétaire de 10 440 825 \$ sur trois ans, d'après la réanalyse de l'ACMTS, le remboursement du ruxolitinib par les régimes publics d'assurance médicaments pourrait entraîner un impact budgétaire de 10 350 040 \$ la première année, de 7 771 389 \$ la deuxième année et de 5 805 567 \$ la troisième année, pour un impact total sur trois ans de 23 926 995 \$. L'estimation de l'impact budgétaire dépend de la proportion de patients actuellement atteints d'une GVH chronique réfractaire aux stéroïdes parmi ceux qui ont reçu une allogreffe de cellules souches.

Comité canadien d'expertise sur les médicaments

Membres du Comité

Les D^{rs} James Silvius (président), Sally Bean, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Christine Leong, Kerry Mansell, Alicia McCallum, Srinivas Murthy, Danyaal Raza, Emily Reynen et Peter Zed, M^{me} Heather Neville et MM. Dan Dunskey et Bob Gagné.

Date de la réunion : Le 23 mars 2022

Absences : Deux membres sont absents.

Conflits d'intérêts : Aucun.