

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

# Daratumumab (Darzalex SC)

**Indication** : En combinaison avec le cyclophosphamide, le bortézomib et la dexaméthasone dans le traitement de l'amylose à chaînes légères nouvellement diagnostiquée chez l'adulte.

**Promoteur** : Janssen

**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'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 Darzalex?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments de rembourser Darzalex (daratumumab) en combinaison avec le cyclophosphamide, le bortézomib et la dexaméthasone (D-CyBorD) dans le traitement de l'amylose à chaînes légères nouvellement diagnostiquée chez l'adulte, sous réserve de certaines conditions.

### Quels sont les patients admissibles?

Darzalex ne doit être remboursé que dans le traitement de l'amylose à chaînes légères nouvellement diagnostiquée chez l'adulte qui présente un bon indice fonctionnel. Les patients admissibles au remboursement de Darzalex ne doivent pas avoir reçu un traitement de l'amylose à chaînes légères ou du myélome multiple, un diagnostic de myélome multiple (antérieur ou simultané), et aucune greffe de cellules souches ne doit être prévue chez eux au cours des six premiers cycles de traitement par la combinaison D-CyBorD.

### Quelles sont les conditions de remboursement?

Darzalex (daratumumab) ne doit être remboursé que s'il est prescrit en combinaison avec le cyclophosphamide, le bortézomib et la dexaméthasone durant six mois, suivi du daratumumab seul, jusqu'à la progression de la maladie ou pendant une période maximale de deux ans (selon la première de ces éventualités), et son coût doit être réduit.

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

- Les données probantes d'un essai clinique montrent que la combinaison D-CyBorD est plus efficace que le CyBorD sur le plan des réponses hématologique et organique chez le patient atteint d'amylose à chaînes légères nouvellement diagnostiquée.
- Darzalex répond aux besoins des patients d'avoir un traitement efficace qui maintient la qualité de vie sans procurer d'effets secondaires invalidants. La combinaison D-CyBorD est la seule option thérapeutique approuvée au Canada dans le traitement de l'amylose à chaînes légères.
- D'après les prix courants accessibles au public, la combinaison D-CyBorD n'est pas considérée comme rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ). Une réduction du prix d'au moins 21 % est nécessaire pour que ce traitement soit rentable à ce seuil.
- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, le remboursement de Darzalex devrait coûter aux régimes d'assurance médicaments publics 94 917 168 \$ sur trois ans.

## Autres renseignements

### Qu'est-ce que l'amylose à chaînes légères?

L'amylose à chaînes légères est une maladie qui survient lorsqu'une protéine anormale (amyloïde) s'accumule dans les organes, le plus souvent dans le cœur et les reins, et interfère avec leur fonctionnement habituel. L'amylose à chaînes légères est rare; au Canada, l'incidence annuelle est de 10 cas pour 1 million de personnes.

### Besoins non comblés en contexte d'amylose à chaînes légères

Aucun traitement de l'amylose à chaînes légères n'est actuellement remboursé par les régimes publics au Canada, et les patients ne répondent généralement pas aux traitements

utilisés. Un traitement permettant de prévenir, de retarder ou de réduire l'atteinte d'organes et mieux toléré par les patients est nécessaire.

### **Combien coute Darzalex?**

La combinaison D-CyBorD est administrée en cycles de 28 jours. Le traitement devrait couter aux régimes publics d'assurance médicaments, par cycle, 31 892 \$ aux cycles 1 et 2, 17 272 \$ aux cycles 3 à 6, et 7 310 \$ aux cycles subséquents.

## Recommandation

Le Comité d'experts en examen (CEEP) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS recommande le remboursement du daratumumab en combinaison avec le cyclophosphamide, le bortézomib et la dexaméthasone (D-CyBorD) dans le traitement de l'amylose à chaînes légères nouvellement diagnostiquée chez l'adulte, seulement si les conditions énumérées au tableau 1 sont respectées.

## Justification

Un essai contrôlé randomisé de phase III mené en mode ouvert montre que le traitement par la combinaison D-CyBorD procure une amélioration cliniquement importante aux critères d'évaluation relatifs à la réponse chez les patients atteints d'amylose à chaînes légères nouvellement diagnostiquée. L'essai ANDROMEDA (N = 386) montre que la combinaison D-CyBorD est associée à un taux de réponse hématologique complète plus élevé que le cyclophosphamide, le bortézomib et la dexaméthasone (CyBorD) (53,3 % comparativement à 18,1 %; rapport de risque relatif = 2,9; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 2,1 à 4,1, P < 0,001). L'amélioration du taux de réponse hématologique complète est semblable dans les différents sous-groupes de patients, sans égard au stade cardiaque et à la présence d'une translocation t(11;14). Les résultats obtenus pour les autres critères d'évaluation relatifs aux réponses, notamment le délai avant les réponses hématologique et organique (cardiaque et rénale), sont également à l'avantage de la combinaison D-CyBorD. La puissance de l'essai est suffisante pour évaluer les résultats à plus long terme, dont la survie sans progression de la détérioration des organes majeurs (SSP-DOM) — un critère d'évaluation composite comprenant le délai avant le décès, la détérioration des organes majeurs, ou la progression hématologique — et la survie globale (SG), mais les données sur ces critères d'évaluation sont incomplètes au moment de l'analyse primaire. L'évaluation de la qualité de vie liée à la santé (QVLS) est un critère exploratoire dans l'essai et fait l'objet de limites qui compliquent l'interprétation des données; cependant, les données laissent croire que l'ajout du daratumumab au CyBorD n'a pas d'effet nuisible sur la QVLS des patients. Le profil d'innocuité de la combinaison D-CyBorD concorde avec le profil d'innocuité connu du daratumumab (c.-à-d. la neutropénie et les infections) et des autres composantes individuelles du protocole, que le CEEP considère comme étant maîtrisables.

L'amylose à chaînes légères est une maladie rare et incurable qui est associée à une morbidité importante et à un mauvais pronostic. Le CEEP convient qu'il existe un besoin important non comblé de traitement efficace remboursé par les régimes publics chez la population de patients qui en sont atteints. Les patients notent le besoin d'accès à un traitement efficace qui procure une meilleure qualité de vie sans avoir d'effets secondaires invalidants, afin de mener à bien leurs activités quotidiennes. Étant donné la totalité des données probantes, le CEEP conclut que la combinaison D-CyBorD répond, dans une certaine mesure, à certains de ces besoins en offrant un traitement efficace qui prévient ou retarde les effets secondaires de la maladie associés à l'atteinte d'organes et qui maintient la qualité de vie tout en ayant des effets secondaires maîtrisables.

Si l'on se fie au prix indiqué par le promoteur pour le daratumumab et aux prix courants accessibles au public pour tous les autres coûts des médicaments, le rapport coût/efficacité différentiel (RCED) de la combinaison D-CyBorD est de 67 484 \$ l'année de vie ajustée en

fonction de la qualité (AVAQ) comparativement au CyBorD. À ce RCED, la combinaison D-CyBorD n'est pas rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ dans le traitement de l'amylose à chaînes légères chez l'adulte. Une réduction du prix d'au moins 21 % est nécessaire afin que le traitement soit considéré comme rentable à ce seuil.

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

Condition de remboursement	Justification
<b>Amorce du traitement</b>	
<p>1. Le traitement par la D-CyBorD est seulement amorcé dans le traitement de l'amylose à chaînes légères nouvellement diagnostiquée chez l'adulte (<math>\geq 18</math> ans) qui répond à tous les critères suivants :</p> <p>1.1. diagnostic histopathologique d'amylose systémique à chaînes légères d'après la détection par immunohistochimie et microscopie en lumière polarisée de biréfringence verte dans un prélèvement tissulaire coloré en rouge Congo ou l'aspect caractéristique à la microscopie électronique;</p> <p>1.2. maladie mesurable par une concentration de protéine M sérique <math>\geq 0,5</math> g/dl ou un rapport de chaînes légères libres sériques anormal ou une différence entre les taux de chaînes légères libres (dCLL) impliquées et non impliquées <math>\geq 50</math> mg/l;</p> <p>1.3. atteinte d'au moins 1 système organique;</p> <p>1.4. fonctions hématologique, hépatique et rénale adéquates (DFGe <math>\geq 20</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).</p>	<p>Les données probantes de l'essai ANDROMEDA montrent que le traitement par la combinaison D-CyBorD est plus efficace sur le plan des réponses hématologique et organique chez les patients atteints d'amylose à chaînes légères nouvellement diagnostiquée ayant une maladie mesurable et au moins un organe atteint au début de l'étude.</p>
<p>2. Les patients présentent un bon indice fonctionnel.</p>	<p>L'essai ANDROMEDA admet les patients ayant un indice fonctionnel ECOG <math>\leq 2</math>. On sait que l'indice fonctionnel peut être lié à une affection sous-jacente; par conséquent, pour certains patients, une amélioration de l'indice est attendue après l'amorce du traitement. Ainsi, les cliniciens pourraient envisager d'utiliser la combinaison D-CyBorD chez les patients ayant un indice fonctionnel ECOG supérieur à 2 à leur discrétion.</p>
<p>3. Les patients ne se trouvent pas dans l'une des situations suivantes :</p> <p>3.1. traitement antérieur de l'amylose à chaînes légères ou du myélome multiple, y compris des médicaments qui ciblent CD38;</p> <p>3.2. diagnostic antérieur ou simultané de myélome multiple, y compris la présence d'une maladie osseuse lytique, de plasmocytomes, d'un taux <math>\geq 60</math> % de plasmocytes dans la moelle osseuse, ou d'hypercalcémie;</p> <p>3.3. greffe autologue de cellules souches prévue au cours des six premiers cycles de traitement.</p>	<p>On n'a relevé aucune donnée probante qui montre un bénéfice du traitement par la combinaison D-CyBorD chez les patients ayant déjà été traités pour l'amylose à chaînes légères (à l'exception de jusqu'à 160 mg de dexaméthasone ou d'une dose équivalente de corticostéroïde) ni chez ceux ayant un diagnostic antérieur ou simultané de myélome multiple puisque ces patients sont exclus de l'essai ANDROMEDA.</p> <p>Les patients ayant une maladie cardiaque de stade IIIB selon les critères Mayo ou une insuffisance cardiaque de stade IIIB ou IV selon la classification de la NYHA sont exclus de l'essai ANDROMEDA; cependant, le CEEP partage l'avis des cliniciens experts selon lequel ces patients pourraient recevoir la combinaison D-CyBorD à la discrétion du clinicien traitant.</p>

Condition de remboursement	Justification
<b>Arrêt du traitement</b>	
<p>4. Le traitement par le daratumumab est arrêté si l'une des situations suivantes se présente :</p> <p>4.1. progression hématologique ou décompensation d'un organe pendant le traitement;</p> <p>4.2. effets toxiques inacceptables;</p> <p>4.3. le renouvellement du daratumumab est fondé sur l'absence de progression hématologique ou de décompensation d'un organe, pour une durée de traitement maximale de 24 mois.</p>	<p>Dans l'essai ANDROMEDA, la réponse et la progression de la maladie sont évaluées conformément aux lignes directrices consensuelles sur la conduite et la déclaration des essais cliniques sur l'amylose systémique à chaînes légères, et aux critères de progression et de réponse rénales de Palladini (2014).</p> <p>Dans l'essai ANDROMEDA, la durée maximale du traitement par le daratumumab est de 24 mois. Aucune donnée probante n'appuie de bénéfice du daratumumab au-delà de cette période.</p> <p>Dans l'essai ANDROMEDA, le traitement par le daratumumab est arrêté si les patients atteignent la durée maximale du traitement, manifestent des effets toxiques inacceptables ou une progression hématologique confirmée ou une manifestation clinique d'insuffisance cardiaque ou rénale.</p>
<p>5. La surveillance de la progression et de la réponse hématologiques inclut les éléments suivants : protéine M, chaînes légères libres (sérum et urine), biomarqueurs cardiaques (NT-proBNP/BNP et troponine T), créatine sérique, électrolytes, et phosphatase alcaline analysés tous les mois pendant les 6 premiers mois du traitement, puis tous les 3 mois jusqu'à 24 mois.</p>	<p>Dans l'essai ANDROMEDA, les évaluations de la progression et de la réponse hématologiques sont effectuées toutes les 4 semaines pendant les cycles 1 à 6, et toutes les 8 semaines à partir du cycle 7, et ce, jusqu'à 24 mois de traitement. Dans la pratique clinique, les patients recevant le daratumumab en monothérapie sont surveillés moins fréquemment que dans l'essai. D'après les cliniciens experts, les évaluations de la progression et de la réponse hématologiques pendant la monothérapie par le daratumumab devraient être effectuées tous les 3 mois jusqu'à 24 mois.</p>
<b>Prescription</b>	
<p>6. Le daratumumab est administré en combinaison avec le CyBorD pendant 6 mois, suivi du daratumumab seul (à partir de la semaine 25) jusqu'à la progression de la maladie ou 24 cycles, pendant une période maximale de 2 ans.</p>	<p>Il n'y a pas de données probantes appuyant l'efficacité du daratumumab en combinaison avec d'autres traitements.</p>
<p>7. Le daratumumab est prescrit par un hématologue ou un oncologue ayant de l'expérience dans la prise en charge de l'amylose ou du myélome multiple dans un centre d'oncologie.</p>	<p>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.</p>
<b>Prix</b>	
<p>8. Une baisse de prix.</p>	<p>Le RCED de la combinaison D-CyBorD est de 67 484 \$ comparativement au CyBorD.</p> <p>Une réduction du prix de ce traitement d'au moins 21 % est nécessaire pour que le RCED passe sous la barre des 50 000 \$ l'AVAQ comparativement au CyBorD. En raison des données probantes incertaines concernant la durée du traitement et les coûts de prise en charge de l'insuffisance d'un organe en phase terminale, une réduction du prix additionnelle pourrait être justifiée.</p>

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; BNP = peptide natriurétique cérébral (*brain natriuretic peptide*); CEEP = Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA); CyBorD = cyclophosphamide en combinaison avec le bortézomib et la dexaméthasone; D-CyBorD = daratumumab en combinaison avec la cyclophosphamide, le bortézomib et la dexaméthasone; DFGe = débit de filtration glomérulaire estimé; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; NT-proBNP = fragment N-terminal du propeptide natriurétique cérébral; NYHA = New York Heart Association; RCED = rapport coût/efficacité différentiel.

## Mise en œuvre

Les facteurs qui pourraient influencer sur la capacité des régimes d'assurance médicaments à mettre en œuvre une recommandation de remboursement, soulevés par le CEEP et les régimes, sont résumés dans le tableau 2.

**Tableau 2 : Conseils de mise en œuvre du CEEP**

Condition du tableau 1	Considérations et conseils
3	Pour les patients qui reçoivent actuellement le CyBorD dans le traitement de l'amylose à chaînes légères et qui ne présentent pas de réponse au traitement, le CEEP convient que le daratumumab pourrait être ajouté au protocole du CyBorD. Le moment de l'ajout du daratumumab au CyBorD devrait être laissé au jugement du clinicien traitant.

CEEP = Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA); CyBorD = cyclophosphamide en combinaison avec le bortézomib et la dexaméthasone.

## Points de discussion

- L'amylose à chaînes légères est une maladie rare caractérisée par le dépôt de fibrilles amyloïdes constituées de chaînes légères qui s'accumulent principalement dans le cœur et les reins. Les lésions au cœur sont un déterminant majeur de la survie. Les patients qui reçoivent leur diagnostic à un stade avancé, particulièrement lorsque le cœur est atteint, présentent un risque élevé de décès dans les quelques mois suivants.
- La combinaison D-CyBorD est le premier traitement de l'amylose à chaînes légères approuvé par Santé Canada. Le CyBorD est considéré comme le traitement de référence actuel au Canada; cependant, il est utilisé hors indication et n'est pas remboursé dans l'ensemble des provinces et territoires. Les patients peuvent actuellement obtenir le CyBorD par l'entremise d'un programme d'accès spécial pour une durée de traitement limitée. Le CEEP partage l'avis des cliniciens et des patients selon lequel il existe un besoin important non comblé d'option de traitement efficace remboursée par les régimes publics chez cette population de patients touchés par une morbidité importante associée à la maladie et dont le pronostic est mauvais.
- Les résultats de l'essai ANDROMEDA montrent que la combinaison D-CyBorD entraîne une augmentation importante du taux de réponse hématologique complète comparativement au CyBorD chez les patients atteints d'amylose à chaînes légères nouvellement diagnostiquée. Pour tous les critères d'évaluation secondaires relatifs à la réponse, notamment la réponse organique (cardiaque et rénale) et le délai de réponse, la combinaison D-CyBorD est supérieure. Le CEEP considère que ces résultats sont cliniquement importants si l'on se fie aux cliniciens qui affirment qu'une réponse rapide et que la réponse organique sont des objectifs importants du traitement puisqu'elles sont le signe d'une prévention ou d'un report de l'atteinte organique et sont en corrélation avec la SG. En l'absence de données définitives sur les résultats à plus long terme (c.-à-d. SSP-DOM et SG), les analyses mises à jour des critères d'évaluation relatifs à la réponse fondées sur un suivi médian de 20,3 mois montrent un bénéfice soutenu chez les patients traités par la combinaison D-CyBorD pour ce qui est de la réponse hématologique complète et des taux de réponses cardiaque et rénale doublés comparativement au CyBorD.



- Les données probantes de l'essai ANDROMEDA laissent croire que la QVLS est semblable dans les deux groupes de traitement durant les six premiers cycles de traitement. Après cette période, les patients du groupe de la combinaison D-CyBorD rapportent une amélioration continue au-delà du cycle 6, laquelle a été observée dans différentes mesures de la QVLS. Cependant, ces résultats sont fondés sur une évaluation exploratoire, et d'autres éléments à considérer introduisent une incertitude dans les résultats, notamment la durée plus longue du traitement et de l'évaluation de la QVLS dans le groupe de la combinaison D-CyBorD et l'utilisation d'instruments qui ne reflètent pas nécessairement les répercussions d'éléments propres à l'amylose à chaînes légères (c.-à-d. la détérioration des organes et tissus) sur la QVLS. D'après les données probantes disponibles et les commentaires des cliniciens selon lesquels la réponse organique a, en soi, des répercussions positives sur la qualité de vie des patients, le CEEP considère que l'ajout du daratumumab au CyBorD n'a pas d'effet nuisible sur la QVLS des patients.
- Le CEEP discute du fait que le profil d'innocuité de la combinaison D-CyBorD dans l'essai ANDROMEDA concorde avec le profil d'innocuité connu du daratumumab (c.-à-d. la neutropénie et les infections) et des autres éléments individuels du protocole, et convient qu'ils sont maîtrisables dans la pratique clinique. Dans l'essai, l'incidence plus élevée d'infections dans le groupe recevant la combinaison D-CyBorD mène rarement à l'arrêt du traitement ou au décès. L'incidence de certains événements indésirables (EI) cardiaques est plus élevée chez les patients traités par la combinaison D-CyBorD; cependant, lorsque l'exposition au traitement est prise en compte, les taux ajustés à l'exposition de ces EI montrent que les effets toxiques cardiaques dans les deux groupes de traitement sont principalement associés à la cardiomyopathie sous-jacente à l'amylose à chaînes légères.
- Le CEEP discute de l'incertitude entourant la prise en charge de l'insuffisance organique en phase terminale et de la durée du traitement dans l'analyse pharmacoéconomique. Cette incertitude laisse croire que l'estimation par l'ACMTS de la réduction du prix nécessaire pourrait être faible, et qu'une réduction du prix plus importante pourrait être justifiée.

## Contexte

Le daratumumab SC est approuvé par Santé Canada en combinaison avec le CyBorD dans le traitement de l'amylose à chaînes légères nouvellement diagnostiquée chez le patient adulte. Le daratumumab est un anticorps monoclonal humain de type IgG kappa qui se lie aux cellules exprimant CD38 avec une grande affinité. La glycoprotéine CD38 est une ectoenzyme multifonctionnelle fortement exprimée à la surface des cellules de diverses tumeurs hématologiques malignes, dont les plasmocytes clonaux qui produisent la chaîne légère d'immunoglobuline amyloïdogène. Le daratumumab permet une élimination rapide et soutenue des sous-ensembles de cellules CD38+ fortement immunosuppresseurs. Le daratumumab est offert en solution pour injection sous-cutanée de 1 800 mg/15 ml (120 mg/ml). La dose recommandée est de 1 800 mg administrée par voie sous-cutanée pendant environ 3 à 5 minutes chaque semaine (total de 8 doses) des semaines 1 à 8, toutes les 2 semaines (total de 8 doses) des semaines 9 à 24, et toutes les 4 semaines à partir de la semaine 25 jusqu'à la progression de la maladie ou 24 cycles, pour un maximum de 2 ans.

## Sources d'information utilisées par le Comité

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

- l'examen d'un essai contrôlé randomisé de phase III, mené en mode ouvert et toujours en cours auprès de patients atteints d'amylose à chaînes légères nouvellement diagnostiquée;
- 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 de l'amylose à chaînes légères;
- les avis de deux groupes de cliniciens : le Canadian Myeloma Research Group (CMRG) et le comité consultatif sur les médicaments contre les cancers hématologiques de Santé Ontario (Action Cancer Ontario);
- une analyse du modèle pharmacoéconomique et du rapport soumis par le promoteur.

## Points de vue des parties prenantes

### Observations des patients

Myélome Canada a fourni des commentaires pour l'examen du daratumumab en combinaison avec le CyBorD dans le traitement de l'amylose à chaînes légères. Myélome Canada a effectué un sondage auprès de sa communauté de patients et d'aidants par courriel et dans les médias sociaux. Le sondage était disponible du 12 juillet au 25 juillet 2021. Quarante personnes ont répondu au sondage, dont 12 ont été jugées admissibles (7 patients recevant actuellement le CyBorD, 3 patients recevant actuellement la combinaison D-CyBorD, et 2 patients en attente d'un traitement). Tous les patients sondés indiquent que l'accès à des traitements efficaces de l'amylose à chaînes légères est extrêmement important. Les répondants ayant une expérience du CyBorD (n = 7) indiquent qu'avant de prendre ce traitement, leurs attentes à l'égard d'un nouveau traitement étaient d'avoir « peu d'effets secondaires », ce qui a été mentionné par la plupart des patients (n = 4), suivi d'une « maîtrise de la maladie » (n = 3) et de « l'amélioration de la qualité de vie » (n = 1). Tous les patients traités par le CyBorD ont noté leur expérience du traitement comme étant « assez tolérable », « tolérable » ou « très tolérable ». La fatigue et la neuropathie sont les effets secondaires les moins tolérables du CyBorD. Les patients traités par la combinaison du daratumumab et du CyBorD notent l'ensemble des effets secondaires comme étant « assez tolérables », « tolérables » ou « très tolérables ». Un patient considère que les effets secondaires du bortézomib et de la cyclophosphamide sont intolérables; un patient a été traité par le daratumumab et la dexaméthasone seulement. En ce qui concerne les éléments importants pour les patients à l'égard du traitement, la majorité des patients décrivent un fort désir d'avoir un traitement efficace, une bonne qualité de vie ou une meilleure qualité de vie, et la capacité d'effectuer leurs activités quotidiennes sans effets secondaires invalidants du traitement.

## Observations de cliniciens

### Cliniciens experts consultés par l'ACMTS

Le clinicien expert consulté par l'ACMTS fait remarquer qu'aucun autre traitement, outre la combinaison D-CyBorD, n'est actuellement approuvé ou remboursé dans le traitement de l'amylose à chaînes légères au Canada. Le CyBorD est utilisé hors indication et peut être obtenu par l'entremise du programme d'accès spécial du fabricant pour une durée de traitement limitée et, dans certaines provinces (p. ex., l'Alberta), il est remboursé dans le cadre d'un accord spécial avec des groupes provinciaux. La combinaison D-CyBorD peut être utilisée chez la plupart des patients atteints d'amylose à chaînes légères nouvellement diagnostiquée. En ce qui a trait à l'évaluation de la réponse, le clinicien expert note que les améliorations de la réponse hématologique, de la SSP, de la SG et de la réponse des organes et de la QVLS, peuvent être considérées comme des réponses au traitement d'importance clinique. En ce qui concerne la fréquence de l'évaluation de la réponse au traitement, le clinicien expert indique que les évaluations mensuelles sont courantes au Canada, mais que les décisions relatives aux réponses organique et hématologique considérées comme adéquates sont prises trois et six mois après le début du traitement. Le clinicien expert indique que le daratumumab est un protocole qui change la pratique dans le cas d'une maladie pour laquelle il n'existe aucun traitement approuvé ni remboursé.

### Groupes de cliniciens

Le CMRG et le comité consultatif sur les médicaments contre les cancers hématologiques de Santé Ontario (Action Cancer Ontario) ont fourni des commentaires de la part de cliniciens. Le groupe de cliniciens note que l'objectif le plus important de tout traitement visant les plasmocytes est de parvenir à une réponse rapide et profonde relativement à l'élimination des plasmocytes clonaux et donc de la protéine monoclonale qu'ils sécrètent. D'après les données du groupe témoin de l'essai ANDROMEDA, les réponses profondes nécessaires à l'amélioration du fonctionnement des organes et à la prolongation de la maîtrise de la maladie ne sont pas optimales avec le CyBorD seul. En raison de l'effet toxique de l'amylose à chaînes légères, il est essentiel d'obtenir des réponses rapides et profondes en traitement de première intention. Le groupe de cliniciens note que la combinaison D-CyBorD est une percée majeure pour l'amylose à chaînes légères, laquelle, sans traitement rapide et réponse profonde, peut entraîner des lésions irréversibles aux organes. D'après les résultats encourageants de l'essai ANDROMEDA, si la combinaison D-CyBorD est approuvée pour cette indication, peu de patients auraient besoin d'une greffe autologue de cellules souches (GACS), laquelle est associée à un risque accru de morbidité et de mortalité dans le contexte de cette maladie. Le groupe de cliniciens note également que la combinaison D-CyBorD est bien tolérée avec la posologie sous-cutanée du daratumumab et du bortézomib et qu'elle entraîne peu d'effets toxiques hématologiques, et qu'ainsi presque tous les patients atteints d'amylose à chaînes légères nouvellement diagnostiquée seraient des candidats potentiels au traitement. Les réponses rapides qu'il peut générer sont associées à une amélioration rapide du fonctionnement des organes. Le groupe de cliniciens note aussi qu'un élément important à considérer – et une préoccupation des médecins du CMRG – est le manque d'accès aux protocoles du daratumumab dans la population actuelle de patients canadiens atteints d'amylose à chaînes légères ayant déjà reçu un traitement de première intention et pour qui le traitement par le daratumumab, en cas de rechute, pourrait leur sauver la vie ou prolonger leur vie. Bien que l'on s'attende à ce que ces patients représentent un groupe limité, les cliniciens sont d'avis que ces patients méritent d'avoir la chance de recevoir le daratumumab lors de la progression de la maladie, en raison des options limitées.

## Observations des régimes d'assurance médicaments

Les programmes de médicaments soulèvent des questions à traiter liées à la mise en œuvre à l'échelle des provinces et territoires associés à des facteurs concernant l'amorce et la prescription du traitement et la généralisabilité. Le CEEP pondère les données probantes de l'essai ANDROMEDA et d'autres éléments cliniques, y compris les observations des cliniciens experts, pour fournir des réponses aux questions sur la mise en œuvre des programmes de médicaments, qui sont présentées au tableau 3.

**Tableau 3 : Réponses aux questions des régimes d'assurance publics**

Questions de mise en œuvre	Réponse
<b>Amorce du traitement</b>	
Seule une petite proportion de patients de l'essai ANDROMEDA ont subi une GACS (6,7 % dans le groupe de la combinaison D-CyBorD et 10,6 % dans le groupe du CyBorD). Veuillez confirmer que les patients qui subissent une GACS ne sont pas admissibles au traitement d'entretien par le daratumumab après la GACS?	Le CEEP convient que les patients qui subissent une GACS après avoir reçu la combinaison D-CyBorD ne sont pas admissibles au traitement d'entretien par le daratumumab après la GACS.
Les patients qui terminent deux ans de traitement d'entretien par le daratumumab et qui subissent par la suite une rechute sont-ils admissibles à une reprise de traitement par la combinaison D-CyBorD suivie du daratumumab en traitement d'entretien? Le cas échéant, quel est l'intervalle approprié pour la reprise de traitement?	Comme l'essai ANDROMEDA est en cours, il n'y a présentement pas de données probantes sur la reprise de traitement par la combinaison D-CyBorD et le daratumumab en traitement d'entretien lors d'une rechute.
Les patients qui reçoivent jusqu'à six cycles de la combinaison D-CyBorD, suivis d'une GACS, sont-ils admissibles à la reprise de traitement par la combinaison D-CyBorD et au daratumumab en traitement d'entretien? Le cas échéant, quel est l'intervalle approprié pour la reprise de traitement?	Le CEEP partage l'avis des cliniciens experts selon lequel en présence d'une réponse profonde avec la combinaison D-CyBorD, les patients n'auront peut-être pas besoin d'une GACS. Comme il a été mentionné précédemment, il n'y a présentement pas de données probantes issues de l'essai sur la reprise de traitement par la combinaison D-CyBorD et le daratumumab en traitement d'entretien lors d'une rechute.
<b>Prescription</b>	
Pour les patients qui ne tolèrent pas la préparation sous-cutanée, une posologie intraveineuse équivalente (16 mg/kg) du daratumumab est-elle appropriée?	À l'instar des cliniciens experts, le CEEP convient que le daratumumab peut être administré par voie IV lors que l'administration SC n'est pas possible ou contrindiquée.
Commentaires complémentaires : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Le comparateur dans l'essai ANDROMEDA est le CyBorD, qui est le traitement de référence dans toutes les provinces. On note une certaine variation dans la posologie du bortézomib et la durée du traitement.</li> <li>• Le financement peut varier selon les provinces. Les médicaments utilisés dans le traitement de l'amylose à chaînes légères pourraient dépasser le budget alloué aux anticancéreux dans certaines provinces.</li> <li>• La variation de la fréquence de la dose des protocoles contenant du daratumumab pourrait entraîner des erreurs.</li> </ul>	Le CEEP reconnaît les enjeux soulevés par les régimes d'assurance médicaments.

Questions de mise en œuvre	Réponse
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le génotypage érythrocytaire est recommandé avant l'amorce du traitement.</li> <li>• Un impact budgétaire important associé à un nombre relativement faible de patients est attendu.</li> <li>• Le médicament générique du bortézomib est disponible.</li> </ul>	
Généralisabilité	
<p>Veillez confirmer que les patients atteints d'une maladie cardiaque avancée (stade IIB selon les critères Mayo, ou IIB ou IV selon la classification de la NYHA) ne sont pas admissibles à la combinaison D-CyBorD.</p>	<p>Le CEEP partage l'avis des cliniciens experts selon lequel le traitement par la combinaison D-CyBorD ne devrait pas être limité par le stade cardiaque, et les patients atteints d'une maladie cardiaque avancée (p. ex., stade IIIB selon les critères Mayo ou IIIB ou IV selon la classification de la NYHA) devraient être admissibles à la combinaison D-CyBorD à la discrétion du médecin traitant. Si les patients sont admissibles au traitement par le CyBorD, l'ajout du daratumumab devrait entraîner une meilleure réponse sans causer d'effets toxiques importants.</p>
<p>Pour une période limitée, les patients prenant actuellement le CyBorD (ou un autre protocole) et dont la maladie n'a pas encore progressé devraient-ils passer à la combinaison D-CyBorD? Si oui, y a-t-il une fenêtre de temps appropriée fondée sur le nombre de cycles?</p> <p>Pour une période limitée, les patients ayant récemment terminé leur traitement par le CyBorD, mais dont la maladie n'a pas encore progressé, devraient-ils être admissibles au daratumumab en traitement d'entretien? Le cas échéant, y a-t-il une fenêtre de temps appropriée?</p>	<p>À l'instar des cliniciens experts, le CEEP est d'avis que si un patient prenant le CyBorD présente une progression de la maladie ou ne montre aucune réponse depuis le début du traitement, on pourrait ajouter le daratumumab à son protocole. Le moment de l'ajout du daratumumab au CyBorD devrait être laissé au jugement du clinicien traitant. Les patients qui obtiennent une réponse adéquate avec le CyBorD n'ont pas besoin d'être traités par le daratumumab en traitement d'entretien.</p>

CEEP = Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA); CyBorD = cyclophosphamide en combinaison avec le bortézomib et la dexaméthasone; D-CyBorD = daratumumab en combinaison avec le cyclophosphamide, le bortézomib et la dexaméthasone; ECR = essai clinique randomisé; GACS = greffe autologue de cellules souches; NYHA = New York Heart Association.

## Études pivots et études de protocole acceptable

### Données probantes cliniques

L'essai ANDROMEDA est un essai contrôlé randomisé de phase III, multicentrique, mené en mode ouvert et avec comparateur actif toujours en cours visant à comparer l'efficacité de la combinaison D-CyBorD à celle du CyBorD seul dans le traitement des patients atteints d'amylose à chaînes légères nouvellement diagnostiquée. Les patients sont stratifiés par stade cardiaque en fonction du système de stadification de la clinique Mayo (stades I, II et IIIa), de la disponibilité de la GACS dans le pays de résidence et de la fonction rénale (clairance de la créatinine  $\geq 60$  ml/min ou  $< 60$  ml/min) et sont répartis aléatoirement dans un rapport de 1:1 dans deux groupes, l'un recevant la combinaison D-CyBorD et l'autre le CyBorD. Le critère d'évaluation principal est une réponse hématologique complète dans la population en intention de traiter. Les principaux critères d'évaluation secondaires de l'efficacité sont la SSP-DOM, le taux de réponse organique, la SG, la réponse hématologique globale (réponse complète, réponse partielle très bonne, ou réponse partielle) et le délai avant la réponse hématologique et la durée de la réponse hématologique. La QVLS et l'utilisation des ressources médicales sont aussi évaluées à titre de critères d'évaluation exploratoires.

Un total de 388 patients sont répartis aléatoirement dans deux groupes, l'un recevant la combinaison D-CyBorD (n = 195) et l'autre le CyBorD (n = 193). L'âge médian de la population de l'étude est de 64 ans (62 ans dans le groupe de la combinaison D-CyBorD et 64 ans dans le groupe du CyBorD). Le nombre médian d'organes atteints au départ est de 2 (fourchette = 1 à 6) et 65,5 % des patients ont au moins 2 organes atteints. Les atteintes cardiaque et rénale sont les plus courantes, touchant respectivement 71,4 % et 59,0 % des patients des groupes de la combinaison D-CyBorD et du CyBorD. Environ le tiers (36,6 %) des patients ont une maladie cardiaque de stade III au début de l'étude. Des 202 patients ayant subi un test de détection de la translocation t(11;14) au départ, 106 présentaient une translocation t(11;14) (D-CyBorD : 51 patients; CyBorD : 55 patients).

### Efficacité

Au moment de l'analyse primaire (date de fin de la collecte des données : 14 février 2020; suivi médian de 11,4 mois), 104 patients (53,3 %) du groupe de la combinaison D-CyBorD et 35 patients (18,1 %) du groupe du CyBorD ont obtenu une réponse hématologique complète évaluée par un comité d'examen indépendant (rapport de risque relatif = 2,9; IC à 95 % de 2,1 à 4,1; P < 0,001).

Les taux de réponse hématologique complète parmi les stades de maladie cardiaque concordent avec les résultats observés dans la population générale de patients. Le taux de réponse hématologique complète est plus élevé dans le groupe de la combinaison D-CyBorD que dans le groupe du CyBorD pour tous les stades cardiaques. La différence entre les taux de réponse hématologique complète dans les deux groupes de traitement augmente en fonction du stade Mayo de la maladie cardiaque (D-CyBorD comparativement au CyBorD : 45 % et 28 % pour le stade I; 54 % et 20 % pour le stade II; et 58 % et 10 % pour le stade III). De manière semblable, le taux de réponse hématologique complète dans le sous-groupe présentant une translocation t(11;14) est semblable à celle observée dans la population globale. Les patients du groupe de la combinaison D-CyBorD ont des taux de réponse hématologique complète également élevés sans égard à la présence de translocation t(11;14), alors que des taux de réponse hématologique complète plus faibles sont observés chez les patients présentant une translocation t(11;14) et traités par le CyBorD.

Parmi les répondants, le délai médian avant d'obtenir une réponse hématologique complète est de 60 jours (fourchette = 8 à 299) dans le groupe de la combinaison D-CyBorD et de 85 jours (fourchette = 14 à 340) dans le groupe du CyBorD. Au moment de l'analyse primaire, la durée médiane de la réponse hématologique complète n'avait pas été atteinte dans ni l'un ni l'autre des groupes de traitement (fourchette = 0,85 à 17,5 mois pour la combinaison D-CyBorD; de 0,03 à 18,4 mois pour le CyBorD). Des 104 patients ayant obtenu une réponse hématologique complète dans le groupe de la combinaison D-CyBorD, 4 patients sont décédés alors qu'ils présentaient une réponse hématologique complète et aucun patient n'a subi de rechute après la réponse hématologique complète. Des 35 patients ayant obtenu une réponse hématologique complète dans le groupe du CyBorD, 2 patients sont décédés alors qu'ils présentaient une réponse hématologique complète et 2 patients ont subi de rechute après la réponse hématologique complète. Le rapport des risques instantanés de la SSP-DOM pour la combinaison D-CyBorD comparativement au CyBorD est de 0,58 (IC à 95 % de 0,36 à 0,93).

Pour les patients ayant été évalués pour la réponse cardiaque, 41,5 % des patients du groupe de la combinaison D-CyBorD et 22,2 % des patients du groupe du CyBorD présentaient une réponse cardiaque à 6 mois. Parmi les patients ayant été évalués pour la réponse rénale,

53,0 % des patients du groupe de la combinaison D-CyBorD et 23,9 % des patients du groupe du CyBorD présentaient une réponse rénale à 6 mois. Dans l'analyse mise à jour, les taux de réponse organique à 12 mois dans les groupes de la combinaison D-CyBorD et du CyBorD sont respectivement de 57 % et de 28 % pour la réponse cardiaque, et de 57 % et de 27 % pour la réponse rénale.

La SG médiane n'est atteinte dans aucun des groupes de traitement.

## Résultats rapportés par les patients

Le délai médian avant l'amélioration de l'état de santé global mesuré par le questionnaire sur la qualité de vie de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (QLQ-C30 de l'EORTC) est de 7,8 mois dans le groupe de la combinaison D-CyBorD et de 16,7 mois dans le groupe du CyBorD (rapport des risques instantanés = 1,53; IC à 95 % de 1,10 à 2,13). L'état de santé global mesuré par le QLQ-30 de l'EORTC montre une amélioration continue dans le groupe de la combinaison D-CyBorD après 6 mois lorsque les patients recevaient le daratumumab en monothérapie.

L'utilisation des ressources médicales a été déclarée respectivement pour [ ] et [ ] des patients des groupes de la combinaison D-CyBorD et du CyBorD. L'utilisation [ ] [ ] [ ]. L'indication la plus courante pour l'utilisation des services médicaux est [ ].

## Innocuité

Presque tous les patients ont présenté au moins un évènement indésirable apparu au traitement (EIAT) (D-CyBorD : 97,9 %; CyBorD : 98,4 %). Dans les deux groupes de traitement, les EIAT ont mené à l'abandon du traitement à l'étude chez environ 4 % des patients. Un pourcentage plus élevé de patients (43,0 %) du groupe de la combinaison D-CyBorD a déclaré au moins 1 EIAT grave que de patients du groupe du CyBorD (36,2 %). Les EI graves les plus fréquents ( $\geq 5$  % dans l'un des groupes de traitement) sont la pneumonie (D-CyBorD : 7,3 %, CyBorD : 4,8 %) et l'insuffisance cardiaque (D-CyBorD : 6,2 %, CyBorD : 4,8 %). L'incidence était au moins 2 % plus élevée dans le groupe de la combinaison D-CyBorD que dans le groupe du CyBorD pour la pneumonie (7,3 % et 4,8 %), la sepsie (3,1 % et 0 %) et l'arrêt cardiaque (3,6 % et 1,6 %).

Dans tous les cycles, l'incidence de neutropénie tous grades confondus (D-CyBorD : 10,9 %; CyBorD : 6,4 %) et de neutropénie de grade 3 ou 4 (D-CyBorD : 5,2 %; CyBorD : 2,7 %) est plus élevée dans le groupe de la combinaison D-CyBorD. L'incidence d'infection tous grades confondus (D-CyBorD : 65,8 %; CyBorD : 53,7 %), d'infection de grade 3 ou 4 (D-CyBorD : 16,6 %; CyBorD : 10,1 %) et d'infection grave (D-CyBorD : 16,1 %; CyBorD : 8,5 %) est plus élevée dans le groupe de la combinaison D-CyBorD. Les infections (de tous grades) les plus couramment déclarées ( $> 10$  % dans l'un des groupes de traitement) dans les groupes de la combinaison D-CyBorD et du CyBorD sont l'infection des voies respiratoires supérieures (25,9 % et 11,2 %) et la pneumonie (10,9 % et 6,4 %).

Au moment de l'analyse primaire, 27 patients (14,0 %) du groupe de la combinaison D-CyBorD et 28 patients (14,9 %) du groupe du CyBorD étaient décédés. Un patient du groupe du CyBorD est décédé avant de recevoir le traitement. Une proportion plus élevée de patients du groupe de la combinaison D-CyBorD sont décédés en raison d'un EI (11,9 %) que de patients du groupe du CyBorD (7,4 %), et davantage de patients du groupe du CyBorD que du groupe

de la combinaison D-CyBorD sont décédés en raison d'une progression de la maladie (1,0 % et 4,8 %) et de cause « autre » (1,0 % et 2,7 %). Les EI menant au décès les plus courants ( $\geq 2$  % dans l'un des groupes de traitement) dans les groupes de la combinaison D-CyBorD et du CyBorD sont les troubles cardiaques : l'arrêt cardiaque (3,1 % et 1,6 %), la mort subite (3,1 % et 1,6 %) et l'insuffisance cardiaque (2,6 % et 0,5 %). Tous les patients décédés d'un trouble cardiaque avaient une atteinte cardiaque au début de l'étude (D-CyBorD : 14 sur 14; CyBorD : 7 sur 7).

### Évaluation critique

L'essai ANDROMEDA est une étude en mode ouvert; les patients et les chercheurs connaissent le traitement attribué, bien que l'insu des patients n'aurait pas été possible en raison des différences entre les deux schémas thérapeutiques à l'étude. Néanmoins, on ne peut exclure la possibilité de sources de biais découlant de la connaissance de la part des patients et des chercheurs du traitement attribué. Par exemple, le fait que le patient connaisse le traitement qui lui est attribué peut influencer sur certains critères d'évaluation de l'innocuité, particulièrement sur la QVLS, et différents traitements symptomatiques concomitants peuvent avoir été offerts aux patients des deux groupes de traitement. Les critères d'évaluation principaux de la réponse hématologique complète et de la réponse organique sont mesurés de manière objective en laboratoire, et sont donc peu susceptibles d'être affectés par le mode ouvert. La durée plus longue du traitement dans le groupe de la combinaison D-CyBorD et l'utilisation d'un traitement subséquent dans l'essai sont d'autres sources possibles de biais. Seul le critère d'évaluation principal de la réponse hématologique complète n'est pas touché par ce biais potentiel et peut donc être considéré comme valide. L'utilisation d'un traitement subséquent peut influencer sur d'autres critères d'évaluation secondaires : très bonne réponse partielle, réponse partielle et SSP-DOM. Cet enjeu est abordé dans l'analyse primaire pour la SSP-DOM, qui utilise la méthode de pondération par probabilité inverse de censure pour ajuster les estimations de l'effet du traitement en présence d'un traitement antiplasmocytaire sans résistance croisée subséquent, et qui montre toujours une SSP-MOD plus longue dans le groupe de la combinaison D-CyBorD. Les données manquantes, notamment sur l'évaluation de la réponse organique et l'attrition des patients (26,6 % dans le groupe de la combinaison D-CyBorD et 35,2 % dans le groupe du CyBorD), bien qu'elles ne soient pas inopinément élevées dans le contexte d'un essai sur le cancer, peuvent aussi influencer sur la validité interne des données probantes.

Bien que l'essai ANDROMEDA comprenne une population hétérogène de patients atteints d'amylose à chaînes légères et qu'une vaste gamme de manifestations cliniques soient bien représentées, certains groupes de patients, notamment ceux atteints d'une maladie cardiaque de stade avancée, sont exclus. Par conséquent, les données probantes concernant l'efficacité et l'innocuité de la combinaison D-CyBorD comparativement à celles du CyBorD dans ces groupes de patients sont limitées. Le comparateur utilisé dans l'essai (CyBorD) n'est pas approuvé dans le traitement de l'amylose à chaînes légères au Canada. Cependant, le CyBorD est un comparateur adéquat puisqu'il s'agit du traitement de référence de l'amylose à chaînes légères nouvellement diagnostiquée au Canada. Il s'agit d'une situation particulière dans laquelle le schéma thérapeutique à l'étude (D-CyBorD) est le seul traitement approuvé par Santé Canada. Les critères d'évaluation primaires et secondaires et le calendrier d'évaluation reflètent également la pratique clinique. D'après les commentaires des cliniciens experts et des groupes de cliniciens, dans la pratique clinique, les patients sont évalués tous les trois à six mois. Des critères de réponse officiels ont été établis précédemment et sont inclus dans l'essai ANDROMEDA.



## Données probantes économiques

Tableau 4 : Cout et rapport cout/efficacité

Aspect	Description
Type d'évaluation économique	Analyse cout/utilité Arbre décisionnel suivi du modèle de Markov
Population cible	Adulte atteint d'amylose à chaînes légères nouvellement diagnostiquée
Traitements	D-CyBorD
Prix indiqué	Daratumumab SC : 7 310 \$ le flacon de 1 800 mg
Cout du traitement	Posologie recommandée : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cycles 1 et 2 : 1 800 mg 4 fois par 28 jours</li> <li>• Cycles 3 à 6 : 1 800 mg 2 fois par 28 jours</li> <li>• ≥ Cycle 7 : 1 800 mg 1 fois par 28 jours</li> </ul> 31 892 \$ pour les cycles 1 et 2, 17 272 \$ pour les cycles 3 à 6, 7 310 \$ pour les cycles ≥ 7
Comparateurs	CyBorD
Perspective	Payeur de soins de santé financé par les fonds publics au Canada
Critères d'évaluation	AVAQ, AV
Horizon temporel	Vie entière (35 ans)
Principale source de données	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Un essai de phase III en mode ouvert (ANDROMEDA) comparant la combinaison D-CyBorD au CyBorD dans le traitement de l'amylose à chaînes légères nouvellement diagnostiquée chez l'adulte est utilisé pour stratifier les patients en fonction de leur réponse hématologique dans le cadre d'un arbre décisionnel, et pour attribuer les probabilités de transition, les utilités de l'état de santé, et la fréquence des événements indésirables dans le modèle de Markov.</li> <li>• Une étude rétrospective de la Grèce (Kastritis et coll. [2020]) est utilisée pour estimer la survie globale associée aux différentes réponses hématologiques.</li> </ul>
Principales limites	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le promoteur émet plusieurs hypothèses tout en dérivant les probabilités de transition, les couts et les utilités associés à l'insuffisance d'un organe en phase terminale, lesquelles ne concordent pas toutes les unes avec les autres et pouvant être tendancieuses à la faveur de la combinaison D-CyBorD.</li> <li>• Les estimations du modèle de la survie à long terme sont dérivées d'une étude de cohorte rétrospective, ce qui contribue à une incertitude significative qui n'a pas pu être abordée dans la réanalyse.</li> <li>• L'utilisation d'une intensité relative de la dose (IRD) pourrait entraîner une sous-estimation des couts des médicaments puisque l'IRD inclut des reports, des réductions et des augmentations de doses, et d'autres facteurs qui ne sont peut-être pas en corrélation directe avec les couts des médicaments. De plus, on ne sait pas avec certitude comment la prise en compte du gaspillage pourrait influencer sur le calcul de l'IRD.</li> <li>• La durée du traitement pourrait être sous-estimée, ce qui crée une estimation des couts d'acquisition des médicaments à l'avantage de la combinaison D-CyBorD.</li> </ul>

Aspect	Description
Résultats de la réanalyse de l'ACMTS	<ul style="list-style-type: none"> <li>L'ACMTS effectue un changement au scénario de référence, soit de supposer une IRD de 100 % pour tous les comparateurs.</li> <li>D'après le scénario de référence de l'ACMTS, la combinaison D-CyBorD est associée à un RCED de 67 484 \$ l'AVAQ, et la probabilité d'une rentabilité à un seuil de 50 000 \$ l'AVAQ est de 31,6 %. Une réduction du prix de 21 % est requise pour parvenir à une rentabilité à ce seuil.</li> <li>Les analyses de cas sont effectuées pour évaluer d'autres aspects incertains relatifs à la durée du traitement, à la proportion de patients en hémodialyse, à l'utilité de la maladie en phase terminale, à l'extrapolation de la SG, et aux frais d'exécution d'ordonnance. Le scénario comprenant une durée maximale de traitement entraîne un RCED de 88 004 \$ l'AVAQ et le scénario supposant que la moitié des patients atteints d'une maladie rénale en phase terminale auront besoin d'une hémodialyse entraîne un RCED de 80 954 \$ l'AVAQ.</li> </ul>

AV = année de vie; AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; CyBorD = cyclophosphamide en combinaison avec le bortézomib et la dexaméthasone; D-CyBorD = daratumumab en combinaison avec le cyclophosphamide, le bortézomib et la dexaméthasone; IRD = intensité relative de la dose; RCED = rapport cout/efficacité différentiel; SC = sous-cutané.

## Impact budgétaire

La réanalyse de l'ACMTS corrige la dérivation de la taille de la population ainsi qu'une petite incohérence de programmation. Dans le scénario de référence de l'ACMTS, l'impact budgétaire attendu est de 25 887 024 \$ la première année; de 34 273 444 \$ la deuxième année; et de 34 756 670 \$ la troisième année; pour un impact budgétaire total sur 3 ans de 94 917 168 \$.

## CEEP de l'ACMTS

### 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 1<sup>er</sup> décembre 2021

**Absences :** Aucune.

**Conflits d'intérêts :** Aucun.