

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Luspatercept (Reblozyl)

Indication : Dans le traitement de l'adulte atteint d'une anémie associée à un syndrome myélodysplasique présentant un risque de très faible à intermédiaire, caractérisée par la présence de sidéroblastes en couronne et dépendante de transfusions de globules rouges.

Promoteur : Celgene, une filiale Bristol Myers Squibb

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 Reblozyl?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Reblozyl dans le traitement chez l'adulte de l'anémie associée à un syndrome myélodysplasique présentant un risque de très faible à intermédiaire, caractérisée par la présence de sidéroblastes en couronne et dépendante de transfusions de globules rouges (GR), sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Reblozyl ne devrait être remboursé que pour traiter des patients chez qui le traitement par l'érythropoïétine a échoué ou est non recommandé.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Reblozyl ne devrait être remboursé que s'il est prescrit par un médecin spécialiste expérimenté dans la prise en charge du syndrome myélodysplasique, et si son coût est réduit. Le remboursement de Reblozyl devrait être renouvelé uniquement s'il montre un effet bénéfique suffisant chez le patient, de façon à ce que ce dernier n'ait plus besoin de transfusions de GR.

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

- Les données probantes issues d'un essai clinique montrent qu'un nombre moins élevé de patients ayant reçu Reblozyl ont eu besoin de transfusions sanguines par rapport à ceux ayant reçu le placebo.
- Les patients expriment le besoin de diminuer les transfusions sanguines, et d'après les données probantes de l'essai soumis à l'examen, Reblozyl pourrait répondre à certains des besoins exprimés par les patients.
- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, Reblozyl n'est pas rentable comparativement au traitement symptomatique optimal (transfusions de GR et chélateurs du fer).
- Il faudrait réduire le coût de Reblozyl de 85 % pour qu'il soit rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ par année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ).
- Selon les prix courants accessibles au public, Reblozyl devrait coûter aux régimes d'assurance médicaments publics 101 479 111 \$ les trois premières années.

Autres renseignements

Que sont les syndromes myélodysplasiques?

Il s'agit d'un ensemble de maladies qui empêchent l'organisme de produire des cellules sanguines saines. Le patient peut avoir besoin de transfusions sanguines fréquentes et développer un cancer du sang. Environ 4 personnes sur 100 000 reçoivent un diagnostic de syndrome myélodysplasique chaque année au Canada.

Besoins non comblés en contexte de syndromes myélodysplasiques

Un besoin est à combler en matière de traitement qui réduit la fréquence des transfusions sanguines pour les patients chez lesquels le traitement par l'érythropoïétine a échoué et qui améliore la qualité de vie.

Combien coûte Reblozyl?

On s'attend à ce que le traitement par Reblozyl coûte annuellement de 152 188 \$ à 228 281 \$ par patient.

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement du luspatercept dans le traitement chez l'adulte de l'anémie associée à un syndrome myélodysplasique présentant un risque de très faible à intermédiaire, caractérisée par la présence de sidéroblastes en couronne et dépendante de transfusions de GR, sous réserve des conditions énumérées au tableau 1.

Justification

Un essai clinique randomisé de phase III mené à double insu contre placebo (MEDALIST, N = 229) évalue l'efficacité et l'innocuité du luspatercept chez l'adulte atteint d'une anémie associée à un syndrome myélodysplasique présentant un risque de très faible à intermédiaire, caractérisée par la présence de sidéroblastes en couronne et dépendante de transfusions de GR, chez qui le traitement par l'érythropoïétine a échoué ou est non recommandé. Cet essai montre que le traitement par le luspatercept, ajouté au traitement symptomatique optimal (TSO), est associé à une réduction statistiquement significative du besoin transfusionnel par rapport au placebo. On constate une indépendance transfusionnelle de globules rouges (IT-GR) durant huit semaines chez 37,91 % des patients du groupe du luspatercept comparativement à 13,16 % des patients du groupe du placebo, le rapport de cotes étant de 5,06 (IC à 95 % de 2,28 à 11,26; $P < 0,0001$) à l'avantage du luspatercept. En ce qui concerne les principaux critères d'évaluation secondaires de l'efficacité (IT-GR durant 12 semaines à la semaine 48 et à la semaine 24), une proportion plus importante de patients du groupe du luspatercept acquièrent une IT-GR comparativement à ceux du groupe du placebo. Pour ce qui est du critère d'évaluation secondaire principal correspondant à la semaine 48, 33,3 % des patients du groupe du luspatercept et 11,84 % de ceux du groupe du placebo acquièrent une IT-GR durant au moins 12 semaines, le rapport de cotes étant de 4,04 (IC à 95 % de 1,83 à 8,96; $P = 0,0003$) à l'avantage du luspatercept. En ce qui a trait au critère d'évaluation secondaire principal correspondant à la semaine 24, 28,1 % des patients du groupe du luspatercept et 7,89 % de ceux du groupe du placebo acquièrent une IT-GR durant au moins 12 semaines, le rapport de cotes étant de 5,07 (IC à 95 % de 2,00 à 12,84; $P = 0,0002$) à l'avantage du luspatercept. Les patients expriment la nécessité d'un traitement qui diminue le besoin transfusionnel et les symptômes et améliore la qualité de vie liée à la santé (QVLS). À la lumière de l'examen des données probantes, le luspatercept peut augmenter l'IT-GR. Toutefois, le CCEM ne peut conclure que le luspatercept améliore la QVLS.

Le prix du luspatercept soumis par le promoteur est de 2 189 \$ par flacon de 25 mg et de 6 567 \$ par flacon de 75 mg. La posologie recommandée dépend de la réponse au traitement; par conséquent, le coût moyen du traitement par jour va de 416,95 \$ à 625,43 \$, tandis que le coût moyen annuel du traitement se situe entre 152 188 \$ et 228 281 \$ par patient. L'ACMTS estime que le rapport coût/efficacité différentiel (RCED) du luspatercept comparativement au TSO est de 623 219 \$ par AVAQ, la probabilité qu'il soit rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ par AVAQ au prix soumis par le promoteur étant de 0 %. Pour qu'il soit rentable à ce seuil, il faudrait réduire son prix de 85 %. Des analyses de scénario ont été réalisées sur la base d'une autre hypothèse de survie globale (SG) et d'une autre date de fin de collecte des données, et d'hypothèses différentes quant au statut initial de la maladie. À la lumière des analyses de scénario de l'ACMTS, le CCEM indique que le RCED du luspatercept par rapport au TSO peut atteindre 1 170 786 \$ par AVAQ.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification
Amorce du traitement	
1. Le luspatercept n'est remboursé que pour traiter des patients chez qui le traitement par l'érythropoïétine a échoué ou est non recommandé.	Dans l'essai MEDALIST, le traitement par le luspatercept montre un bénéfice important chez l'adulte atteint d'une anémie associée à un syndrome myélodysplasique présentant un risque de très faible à intermédiaire, caractérisée par la présence de sidéroblastes en couronne et dépendante de transfusions de GR chez qui le traitement par l'érythropoïétine a échoué ou est non recommandé, ce qui correspond également à l'indication de Santé Canada.
Renouveau	
2. Le patient montre une IT-GR sur une période d'au moins 16 semaines consécutives au cours des 24 premières semaines du traitement. L'indépendance transfusionnelle est maintenue et le patient doit être évalué tous les six mois.	L'indépendance transfusionnelle sur une période d'au moins 16 semaines au cours des 24 premières semaines du traitement est considérée comme une réponse d'importance clinique selon les critères proposés par l'IWG en ce qui a trait à la réponse hématologique (2018) et les cliniciens experts.
Prescription	
3. Le traitement est amorcé par un spécialiste expérimenté dans la prise en charge et le traitement des patients atteints d'un SMD.	Il est important de poser un diagnostic précis des syndromes myélodysplasiques qui permet de prescrire le luspatercept aux patients chez lesquels il est approprié.
Prix	
4. Une réduction du prix.	Le RCED du luspatercept par rapport au TSO est de 623 219 \$ par AVAQ. Une réduction de prix du luspatercept de 85 % serait nécessaire pour être en mesure d'obtenir un RCED de 50 000 \$ par AVAQ comparativement au TSO.

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; IWG = International Working Group; IT-GR = indépendance transfusionnelle de globules rouges; RCED = rapport cout/efficacité différentiel; SMD = syndrome myélodysplasique; TSO = traitement symptomatique optimal.

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 CCEM et les régimes, sont résumés dans le tableau 2.

Tableau 2 : Guide de mise en œuvre

Condition	Considérations et conseils
1	Le patient chez qui le traitement par l'érythropoïétine ne convient pas peut se définir comme étant une personne peu susceptible de répondre à l'érythropoïétine (concentration d'érythropoïétine endogène supérieure à 200 U/L chez ceux qui n'ont jamais été traités par un agent stimulant l'érythropoïèse) ou qui a cessé la prise d'un agent stimulant l'érythropoïèse en raison d'un événement indésirable ou d'une intolérance.
2	On peut considérer que l'indépendance transfusionnelle est maintenue même si des transfusions imprévues de GR sont nécessaires en raison d'une maladie intercurrente.
3	L'accès régulier à un hématologue pour l'administration du luspatercept peut être limité pour certains patients. Il est possible de faire administrer le médicament par un professionnel de la santé dans d'autres types d'établissements, comme une pharmacie communautaire.

Points de discussion

- La durée de la réponse hématologique du critère d'évaluation principal (c.-à-d. au moins 8 semaines) n'est pas d'importance clinique selon les critères proposés par l'IWG en ce qui a trait à la réponse hématologique (2018), appuyés par les cliniciens experts, et la mesure appropriée de l'indépendance transfusionnelle serait d'au moins 16 semaines. L'un des principaux critères d'évaluation secondaires de l'essai MEDALIST est l'indépendance transfusionnelle durant 12 semaines, qui est nettement améliorée par le luspatercept par rapport au placebo. Compte tenu du besoin à combler chez cette population, ces critères d'évaluation sont considérés comme importants aux yeux des patients.
- Dans l'essai MEDALIST, 28,1 % des patients recevant le luspatercept atteignent le critère d'évaluation de l'indépendance transfusionnelle durant 12 semaines dans la période allant de la semaine 1 à la semaine 24. Cela se traduit par une différence de risques globale de 20,0 (IC à 95 % de 10,92 à 29,08) comparativement au placebo.
- Bien que certains patients pourraient tirer profit d'un traitement par le luspatercept, il n'existe actuellement aucun biomarqueur permettant de prédire quels patients pourraient répondre à ce traitement et en tirer profit.
- Les autres critères d'évaluation de l'essai MEDALIST sont la QVLS, la diminution du besoin transfusionnel, la SG, la transformation en leucémie aigüe myéloblastique (LAM), l'accumulation de fer, le recours au traitement de chélation du fer et l'utilisation des ressources en soins de santé. Toutefois, aucun de ces critères d'évaluation n'a fait l'objet d'un ajustement pour tenir compte des comparaisons multiples, et à cause des limites associées à la méthodologie statistique, l'effet du luspatercept sur ces critères d'évaluation demeure inconnu pour l'instant.
- Les manifestations thromboemboliques, l'hypertension, les événements indésirables hépatiques et rénaux et les néoplasies sont soulevés comme étant des problèmes d'innocuité liés au luspatercept. Un clinicien expert fait remarquer que les patients présentant un risque accru de thrombose devraient faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement par le luspatercept.

Contexte

Le luspatercept est approuvé par Santé Canada dans le traitement de l'adulte atteint d'une anémie associée à un syndrome myélodysplasique présentant un risque de très faible à intermédiaire, caractérisée par la présence de sidéroblastes en couronne et dépendante de transfusions de GR chez qui le traitement par l'érythropoïétine a échoué ou est non recommandé. Le luspatercept est une protéine de fusion recombinante constituée de deux chaînes identiques, chacune composée d'une forme modifiée du domaine extracellulaire du récepteur de l'activine humaine de type IIB lié au domaine Fc de l'immunoglobuline G1 humaine. Il est offert sous forme de poudre lyophilisée pour solution injectable par voie sous-cutanée en deux dosages, soit des concentrations de 25 mg/flacon et de 75 mg/flacon. Santé Canada recommande d'administrer une dose initiale de luspatercept de 1 mg/kg, jusqu'à une dose maximale de 1,75 mg/kg, par injection sous-cutanée toutes les 3 semaines.

Sources d'information utilisées par le Comité

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

- une revue systématique portant sur un essai clinique randomisé de phase III mené à double insu contre placebo (MEDALIST, N = 229) chez des patients atteints d'une anémie associée à un syndrome myélodysplasique présentant un risque de très faible à intermédiaire, caractérisée par la présence de sidéroblastes en couronne et dépendante de transfusions de GR chez qui le traitement par l'érythropoïétine a échoué ou est non recommandé;
- les points de vue de patients recueillis par deux groupes de défense des intérêts des patients : la Société de leucémie et lymphome du Canada (SLLC) et l'Association canadienne de l'anémie aplasique et de la myélodysplasie (ACAAM);
- 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 deux cliniciens spécialistes expérimentés dans le diagnostic et le traitement de patients atteints d'une anémie associée à un syndrome myélodysplasique présentant un risque de très faible à intermédiaire, caractérisée par la présence de sidéroblastes en couronne et dépendante de transfusions de GR chez qui le traitement par l'érythropoïétine a échoué ou est non recommandé;
- les observations présentées par deux groupes de cliniciens : le Comité consultatif sur les médicaments contre les maladies hématologiques de Santé Ontario (Action cancer Ontario) (CCM-MH-SO) et l'Alberta Tumour Board Myeloid Physicians Group;
- une analyse du modèle pharmacoéconomique et du rapport soumis par le promoteur.

Points de vue des parties prenantes

Observations des patients

Deux groupes de défense des intérêts des patients, soit la SLLC et l'ACAAM, ont soumis un document conjoint en réponse à la demande d'observations de patients de l'ACMTS.

La SLLC a créé un sondage en ligne pour recueillir le point de vue des patients concernant les traitements contre le SMD et le luspatercept, le cas échéant. Ce sondage était accessible en français et en anglais par l'intermédiaire de l'outil SurveyMonkey et a été mené du 7 décembre 2020 au 4 janvier 2021. Il a été lancé par la SLLC et le Réseau canadien des NMP (néoplasmes myéloprolifératifs) par l'intermédiaire des réseaux sociaux et directement par courriel. Au total, 20 personnes ont rempli le sondage, soit 18 patients, 1 aidant et 1 ami ou membre de la famille ayant répondu au sondage au nom d'un patient atteint d'un SMD.

Selon les observations de patients reçues dans le cadre de cet examen, 17 répondants ont mentionné des symptômes du SMD qui entraînent des répercussions sur leur qualité de vie, la fatigue et les infections étant relevées à maintes reprises, de même que la fréquence des transfusions. Les conséquences de la fréquence des transfusions sont mentionnées comme ayant une incidence sur la qualité de vie, l'un des patients ayant déclaré : « J'ai des transfusions toutes les semaines et ma vie gravite autour de celles-ci ».

Les personnes interrogées ont relevé plusieurs traitements de première intention reçus contre le SMD une fois le diagnostic posé. Il s'agit des transfusions sanguines, de la chimiothérapie, de la pharmacothérapie, de la greffe de cellules souches ou de moelle osseuse, du traitement aux facteurs de croissance des cellules sanguines, de l'approche « surveiller et attendre », du traitement par la globuline antithymocyte et du traitement par des immunoglobulines. Les répondants mentionnent des expériences négatives et positives concernant ces traitements, les effets indésirables des différents traitements et les fréquences des transfusions comptant parmi les expériences négatives. Ils ont été interrogés sur les facteurs qui, selon eux, sont les plus importants à considérer lorsqu'ils doivent prendre des décisions concernant un nouveau traitement contre le cancer. La réponse la plus fréquente est les répercussions possibles sur la maladie. Les autres facteurs à considérer sont la recommandation du médecin, la qualité de vie, le traitement ambulatoire et la proximité du domicile.

Aucun des patients interrogés n'a indiqué avoir déjà reçu un traitement par le luspatercept.

Observations de cliniciens

Cliniciens experts consultés par l'ACMTS

Il n'existe aucun traitement financé ou approuvé qui cible les principaux critères d'évaluation chez les patients atteints d'une anémie dépendante de transfusions et associée au SMD. En outre, ce ne sont pas tous les patients qui répondent à ces traitements ou les tolèrent même s'il est possible de les obtenir (en privé ou par l'intermédiaire d'un programme d'accès pour des raisons humanitaires). La seule intervention thérapeutique dans le traitement du SMD présentant un risque faible qui montre une amélioration de la SG est le traitement de chélation du fer. Parmi les traitements modificateurs de la maladie utilisés contre le SMD présentant un risque faible, celui par le lénalidomide montre une amélioration de la QVLS chez les patients présentant ou non l'anomalie cytogénétique de délétion 5q (del[5q]). Toutefois, ce médicament provoquerait une neutropénie ou une thrombocytopénie importante.

Les cliniciens experts s'attendent à ce que le luspatercept soit utilisé en deuxième intention si le traitement par un agent stimulant l'érythropoïèse (ASE) échoue ou en première intention pour les patients chez qui l'on ne s'attend pas à une réponse au traitement par les ASE. L'un des cliniciens experts fait remarquer qu'on ne peut présumer que les traitements qui augmentent le taux d'hémoglobine et diminuent la dépendance transfusionnelle de globules rouges améliorent les symptômes ou la QVLS des patients, surtout lorsque ces traitements peuvent présenter des effets indésirables.

Le luspatercept n'a été étudié que chez les patients atteints d'un SMD présentant un risque faible avec sidéroblastes en couronne dont le traitement par un ASE a échoué, et aucune donnée probante ne permet d'affirmer qu'il est, en fait, supérieur au traitement par un ASE dans ce contexte. Pour qu'il soit un traitement à privilégier contre l'anémie symptomatique, le luspatercept devrait soit démontrer une supériorité par l'intermédiaire d'une comparaison directe avec des ASE (c.-à-d. un essai clinique randomisé) ou fournir un corpus de données probantes plus solide (c.-à-d. par l'intermédiaire d'une comparaison directe avec un groupe témoin) permettant de démontrer qu'il peut améliorer directement un critère d'évaluation lié au patient, comme la QVLS. D'après les cliniciens experts consultés par l'ACMTS, les patients présentant un score IPSS (pour *International Prognostic Scoring System*) correspondant à un risque faible et des sidéroblastes en couronne sont les plus susceptibles de répondre au traitement par le luspatercept. Les patients qui doivent recevoir régulièrement des transfusions de GR sont ceux qui ont le plus besoin de cette intervention, car la dépendance transfusionnelle est associée à une SG plus courte, à un nombre plus élevé d'événements cardiaques et à une moins bonne QVLS. En outre, la détermination des patients les plus susceptibles de répondre au traitement par le luspatercept s'effectuerait en fonction de leur score IPSS, du taux d'érythropoïétine endogène et des besoins transfusionnels mensuels. Il existe divers systèmes de pointage pour ce faire. Une réponse d'importance clinique au traitement serait une amélioration de la QVLS mesurée à l'aide d'un système de pointage validé (p. ex., score au questionnaire FACT ou EQ-5D). De plus, la diminution ou l'élimination des transfusions serait d'importance clinique.

Deux opinions circulent parmi les cliniciens experts. L'un des experts fait valoir que comme le luspatercept est administré par injection sous-cutanée toutes les trois semaines, cet intervalle serait approprié pour réévaluer la qualité de vie et l'hémogramme. L'indépendance transfusionnelle serait évaluée toutes les huit semaines (une révision étant effectuée lors de la consultation de la neuvième semaine). Le deuxième expert fait valoir que la réponse au traitement devrait être évaluée tous les mois pendant six mois et tous les trois mois par la suite.

Les cliniciens experts conviennent qu'il pourrait être acceptable qu'une absence d'une réponse importante, une progression de la maladie, des événements indésirables intolérables qui ne répondent pas à une diminution de la dose et un échec dans l'atteinte d'un critère de réponse après neuf semaines malgré une augmentation progressive de la dose pour atteindre 1,75 mg/kg soient interprétés comme une absence de réponse d'importance clinique; le traitement serait alors arrêté.

Bien que de nombreux patients recevront probablement leur première injection par voie sous-cutanée dans un cadre médical et qu'elle serait administrée par un professionnel de la santé (en milieu hospitalier ou non), conformément à la monographie du produit, la majorité des patients devraient pouvoir s'administrer le médicament en milieu extrahospitalier. Le diagnostic d'un SMD de risque faible nécessite une consultation auprès d'un spécialiste, et le luspatercept ne doit être prescrit que par des personnes ayant une formation spécialisée dans

la prise en charge de ce syndrome (généralement un hématologue ou un oncologue), bien qu'une fois le traitement amorcé, il serait acceptable que des médecins généralistes prennent la relève pour assurer la prescription du médicament et le suivi du traitement.

Groupes de cliniciens

Le CCM-MH-SO et l'Alberta Tumour Board Myeloid Physicians Group ont fourni des observations sur le luspatercept dans le traitement chez l'adulte de l'anémie associée à un syndrome myélodysplasique présentant un risque de très faible à intermédiaire, caractérisée par la présence de sidéroblastes en couronne et dépendante de transfusions de GR.

Les deux groupes conviennent que le traitement actuel se compose de transfusions de GR et de l'administration d'ASE. Les cliniciens de l'Alberta indiquent que les ASE sont les plus efficaces pour les patients chez qui les besoins transfusionnels et les taux d'érythropoïétine sont faibles, et que leur remboursement au Canada varie d'une province ou d'un territoire à l'autre. Ils ajoutent qu'aucun ASE n'est remboursé actuellement en Alberta, bien qu'ils soient couramment utilisés et considérés comme traitement de référence, et que les lignes directrices de pratique clinique de cette province recommandent l'érythropoïétine chez les patients atteints d'un SMD présentant un risque faible. Les patients atteints d'un SMD présentant une del(5q) (environ 10 % des patients) peuvent être traités par le lénalidomide. En ce qui concerne les besoins que les traitements actuels ne peuvent combler, les deux groupes de cliniciens sont d'avis qu'il n'existe actuellement aucune autre option thérapeutique que la transfusion, les ASE pour certains patients et, pour un petit sous-groupe de patients, des agents hypométhylants comme l'azacitidine ou l'association décitabine-cédazuridine.

Les deux groupes de cliniciens sont d'avis que le luspatercept offrirait un traitement de plus contre l'anémie symptomatique pour les patients chez qui la maladie a progressé pendant la prise d'ASE, qui ne répondent pas aux ASE ou qui présentent un taux élevé d'érythropoïétine empêchant la réponse au traitement par un ASE pour réduire le nombre de transfusions et leurs conséquences (surcharge en fer). Les patients les plus aptes à recevoir le traitement par le luspatercept sont ceux atteints d'un SMD présentant un risque faible accompagné d'une anémie symptomatique dont le traitement par des ASE a échoué ou est non recommandé. Les cliniciens de l'Alberta ajoutent que les patients de ce groupe n'ont comme options thérapeutiques efficaces que les transfusions chroniques et la chélation du fer qui sert à maîtriser la surcharge de fer liée aux transfusions et qui comporte également des effets secondaires.

Les deux groupes de cliniciens sont d'accord pour dire que la fréquence des transfusions (diminution des besoins transfusionnels) et l'amélioration du taux d'hémoglobine sont des critères d'évaluation utilisés dans la pratique clinique pour déterminer si le patient répond au traitement. De plus, une réponse d'importance clinique au traitement serait une diminution des transfusions.

En ce qui concerne les facteurs à prendre en considération dans la prise de décision concernant l'arrêt du traitement, les cliniciens de l'Ontario indiquent qu'il faudrait tenir compte de l'aggravation du SMD, de la progression vers une catégorie de risque plus élevé ou de la transformation en LAM. Les cliniciens de l'Alberta mentionnent qu'une diminution du taux d'hémoglobine sans autre cause connue, une augmentation des besoins transfusionnels et la nécessité d'entreprendre des transfusions régulières chez les patients qui avaient acquis une indépendance transfusionnelle seraient des facteurs à prendre en considération.

Selon les deux groupes de cliniciens, les lieux de soins les plus appropriés pour administrer le traitement sont les milieux extrahospitaliers comme les pharmacies, les services de consultations externes et les centres spécialisés de soins. Les cliniciens de l'Alberta ajoutent qu'il faudrait un hématologue ou un oncologue pour diagnostiquer, traiter et surveiller la maladie chez les patients qui recevraient le médicament faisant l'objet de l'examen. Le bénéfice de pouvoir acquérir une indépendance transfusionnelle (ou de la maintenir après avoir développé une anémie symptomatique) est très important et peut alléger un lourd fardeau pour les patients et les établissements de soins de santé qui assurent la gestion des transfusions régulières pendant de longues périodes.

Observations des régimes d'assurance médicaments

Les régimes d'assurance médicaments ont demandé aux cliniciens experts si un traitement préalable par un ASE devrait être envisagé avant d'assurer un remboursement, ce à quoi les cliniciens ont répondu par l'affirmative. Ils ont également remarqué que l'essai ne recrute que des patients ayant déjà reçu un traitement par un ASE qui a échoué. Toutefois, il serait acceptable d'amorcer directement un traitement par le luspatercept pour les patients chez qui l'on prévoit que les chances de répondre au traitement par un ASE sont inférieures à 25 % (c.-à-d. en fonction de l'outil NORDIC ou d'un outil pronostique similaire). Les régimes d'assurance médicaments s'interrogent sur la place appropriée du traitement par le luspatercept et la nécessité d'un traitement antérieur par des ASE. Ils demandent également des renseignements sur le moment où le traitement par le luspatercept devrait être arrêté. Ils sollicitent également l'avis des cliniciens experts concernant l'administration du luspatercept, particulièrement en ce qui a trait à la surveillance du taux d'hémoglobine et à l'égalité d'accès.

Données probantes cliniques

Études pivots et études de protocole acceptable

La revue systématique de l'ACMTS porte sur un essai pivot (MEDALIST, N = 229). L'essai MEDALIST est un essai clinique randomisé de phase III mené à double insu contre placebo toujours en cours qui vise à évaluer l'efficacité et l'innocuité du luspatercept dans le traitement de l'adulte atteint d'une anémie associée à un syndrome myélodysplasique présentant un risque de très faible à intermédiaire, caractérisée par la présence de sidéroblastes en couronne et dépendante de transfusions de GR chez qui le traitement par l'érythropoïétine a échoué ou est non recommandé. L'essai MEDALIST est mené dans 65 centres dans le monde, dont 4 centres au Canada ont recruté 14 patients.

Les patients admissibles ont été répartis au hasard selon un rapport de 2:1 dans deux groupes, l'un recevant le luspatercept, l'autre recevant le placebo, tous deux en combinaison avec le TSO. La période de répartition aléatoire et de double insu de l'essai se divise comme suit : une phase de traitement primaire de 24 semaines, une évaluation du SMD à la semaine 25 et une phase de prolongation de 24 semaines. Les patients reçoivent une dose initiale de 1 mg/kg du médicament à l'étude par injection sous-cutanée toutes les 3 semaines. Durant la période de traitement, les doses sont augmentées par paliers jusqu'à un maximum de 1,75 mg/kg ou réduites en fonction de la réponse clinique. La dose totale maximale par injection ne doit pas dépasser 168 mg. La répartition aléatoire est stratifiée en fonction du

besoin transfusionnel de GR au départ (≥ 6 unités/8 semaines ou < 6 unités/8 semaines) et du score IPSS-R au départ (très faible ou faible par rapport à intermédiaire).

Pour que les patients puissent poursuivre le traitement à double insu au-delà des 24 premières semaines, les critères suivants doivent être confirmés par le chercheur lors de la consultation de la semaine 25 : signe de bénéfice clinique (p. ex., diminution du besoin transfusionnel de GR par rapport au besoin initial ou augmentation du taux d'hémoglobine par rapport au début du traitement) et absence de progression de la maladie selon les critères de réponses au traitement de l'IWG pour la modification de l'évolution naturelle du SMD. Selon l'issue de la consultation d'évaluation du SMD à la semaine 25, les patients cessent le traitement et entrent dans la phase de suivi après le traitement ou poursuivent leur traitement à l'aveugle avec le même médicament à l'étude et entrent dans la phase de prolongation du traitement. À la date limite de collecte des données du 8 mai 2018, 128 patients (83,7 %) du groupe du luspatercept et 68 patients (89,5 %) du groupe du placebo avaient suivi 24 semaines de traitement, et 78 patients (51 %) du groupe du luspatercept et 12 patients (15,8 %) de celui du placebo avaient suivi 48 semaines de traitement.

Le critère d'évaluation principal de l'essai est la proportion de patients qui acquièrent une IT-GR durant au moins 8 semaines (toute période de 56 jours consécutifs) de la semaine 1 à la semaine 24. Les mesures sur lesquelles reposent les deux principaux critères d'évaluation secondaires sont la proportion de patients qui acquièrent une IT-GR durant au moins 12 semaines (toute période de 84 jours consécutifs) de la semaine 1 à la semaine 48 et la proportion de patients qui acquièrent une IT-GR durant au moins 12 semaines (toute période de 84 jours consécutifs) de la semaine 1 à la semaine 24.

Dans l'ensemble, les caractéristiques initiales des patients recrutés dans l'essai MEDALIST sont bien équilibrées. Environ les deux tiers des patients de l'essai MEDALIST sont des hommes et sont de race blanche. Le poids corporel moyen est de 76,2 kg dans le groupe du luspatercept et de 77,4 kg dans celui du placebo. L'âge moyen des patients du groupe du luspatercept est de 70,5 ans (écart-type [ÉT] = 8,68) et celui des patients du groupe du placebo est de 70,7 ans (ÉT = 10,88). Une proportion de 94,8 % des patients du groupe du luspatercept et de 97,4 % de ceux du groupe du placebo présentent une cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée selon la classification de l'OMS; 71,2 % des patients du groupe du luspatercept et 75,0 % de ceux du groupe du placebo font partie de la catégorie de SMD présentant un risque faible selon la classification de l'IPSS-R. Une proportion de 59,5 % des patients du groupe du luspatercept et de 42,1 % des patients du groupe du placebo présentent un indice fonctionnel ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 1, tandis que 5,2 % des patients du groupe du luspatercept et 14,5 % de ceux du groupe du placebo présentent un indice fonctionnel ECOG de 2.

Efficacité

Dans l'essai MEDALIST, les critères d'évaluation de l'efficacité précisés dans le protocole sont la réponse hématologique, la QVLS, la SG, l'accumulation de fer, le recours au traitement de chélation du fer, la transformation en LAM et l'utilisation des ressources en soins de santé. Le critère d'évaluation principal et les deux principaux critères d'évaluation secondaires de l'efficacité sont analysés sur une population en intention de traiter.

À la semaine 24, une proportion plus élevée de patients du groupe du luspatercept que de patients du groupe du placebo atteignent le critère d'évaluation principal de l'IT-GR durant au moins huit semaines (toute période de 56 jours consécutifs). Dans le groupe du luspatercept,

37,9 % des patients ont répondu au traitement et 13,16 % des patients du groupe du placebo ont atteint le critère d'évaluation principal, la différence de risques globale concernant le taux de réponse étant de 24,56 (IC à 95 % de 14,48 à 34,64). Le rapport de cotes de 5,06 (IC à 95 % de 2,28 à 11,26; $P < 0,0001$) donne l'avantage au traitement par le luspatercept par rapport au placebo. Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS sont d'avis que ces résultats ne sont pas d'importance clinique, car la période de huit semaines pour évaluer la réponse n'est pas suffisante.

À la semaine 48 et à la semaine 24, une proportion plus élevée de patients du groupe du luspatercept que de patients du groupe du placebo atteignent les deux principaux critères d'évaluation secondaires de l'IT-GR durant au moins 12 semaines (toute période de 84 jours consécutifs). De la semaine 1 à la semaine 48, 33,3 % des patients du groupe du luspatercept et 11,84 % des patients du groupe du placebo ont répondu au traitement, la différence de risques globale concernant le taux de réponse étant de 21,37 (IC à 95 % de 11,23 à 31,51). Le rapport de cotes de 4,04 (IC à 95 % de 1,83 à 8,96; $P = 0,0003$) donne l'avantage au traitement par le luspatercept par rapport au placebo. De la semaine 1 à la semaine 24, 28,1 % des patients du groupe du luspatercept ont répondu au traitement comparativement à 7,89 % des patients du groupe du placebo, la différence de risques globale concernant le taux de réponse étant de 20,00 (IC à 95 % de 10,92 à 29,08). Le rapport de cotes de 5,07 (IC à 95 % de 2,00 à 12,84; $P = 0,0002$) donne l'avantage au traitement par le luspatercept par rapport au placebo.

D'autres critères d'évaluation de l'efficacité précisés dans le protocole de la revue systématique de l'ACMTS sont présentés de façon descriptive, dont le nombre d'unités de GR transfusées, la durée de l'IT-GR, le temps écoulé avant d'acquiescer l'indépendance transfusionnelle, la variation moyenne du taux d'hémoglobine, l'amélioration hématologique modifiée, la SG, l'accumulation de fer (par l'intermédiaire du taux sérique de ferritine), le recours au traitement de chélation du fer, la transformation en LAM et l'utilisation des ressources en soins de santé. Comme ils n'ont fait l'objet d'aucune analyse statistique en bonne et due forme, il est impossible de savoir si le luspatercept a un effet sur ces critères d'évaluation. La QVLS est un critère d'évaluation secondaire et exploratoire dans l'essai MEDALIST qui est mesuré à l'aide du questionnaire sur la qualité de vie de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (EORTC QLQ-30) et du questionnaire QoL-E; toutefois, aucun de ces critères d'évaluation n'a fait l'objet d'un ajustement pour tenir compte de la multiplicité des analyses. En ce qui concerne les critères d'évaluation relatifs à la QVLS, on ne constate aucune différence entre les groupes de traitement, et aucune différence minimale importante n'est établie dans la documentation scientifique pour les patients atteints d'une anémie associée à un SMD et dépendante de transfusions.

Les analyses par sous-groupes précisées dans le protocole de la revue systématique de l'ACMTS pour lesquelles l'essai MEDALIST présente des résultats sont celles relatives au score IPSS-R (risque très faible ou faible par rapport à risque intermédiaire) et au statut hématologique de départ. Les résultats des analyses par sous-groupes concordent avec ceux pour l'ensemble de la population de l'essai.

Innocuité

Dans l'essai MEDALIST, 98,0 % des patients du groupe du luspatercept et 92,1 % de ceux du groupe du placebo ont connu au moins un événement indésirable. Les événements indésirables survenus le plus souvent sont la fatigue (26,8 % et 13 % pour les mêmes

groupes respectifs), la diarrhée (22,2 % contre 9,2 %), la nausée (20,3 % contre 7,9 %) et les étourdissements (19,6 % contre 5,3 %).

Dans l'essai MEDALIST, des événements indésirables graves sont survenus chez 31,4 % des patients du groupe du luspatercept et 30,3 % de ceux du groupe du placebo. L'évènement indésirable grave survenu le plus souvent est la pneumonie chez 2,0 % des patients du groupe du luspatercept et 2,6 % de ceux du groupe du placebo. La proportion de patients ayant arrêté le traitement en raison d'un évènement indésirable est de 8,5 % dans le groupe du luspatercept et de 7,9 % dans celui du placebo. ██████████ ██████████

Au cours de la période de traitement, 3,3 % (n = 5) des patients du groupe du luspatercept et 5,3 % (n = 4) de ceux du groupe du placebo sont décédés. Dans le groupe du luspatercept, un patient est décédé des suites d'un syndrome de défaillance multiviscérale, deux patients sont décédés d'une sepsie, un patient est décédé des suites d'une insuffisance rénale et un autre d'un choc hémorragique. Dans le groupe du placebo, un patient est décédé des suites d'une détérioration générale de son état de santé, un patient est décédé d'une urosepsie, un patient est décédé d'une sepsie et un autre d'une insuffisance respiratoire. Au cours de la période de suivi après l'arrêt du traitement, ████████ autres patients du groupe du luspatercept et ████████ autres patients de celui du placebo sont décédés.

Les effets néfastes notables précisés dans le protocole de la revue systématique de l'ACMTS sont les suivants : événements thromboemboliques, hypertension, événements hépatiques et rénaux, réactions d'hypersensibilité et tumeurs malignes. Dans le groupe du luspatercept, 2,6 % (n = 4) des patients ont connu une thromboembolie ou une thrombophlébite; cette proportion est de 3,9 % (n = 3) dans le groupe du placebo. Selon la classe de système organique (CSO) des troubles hépatobiliaires, █ des patients du groupe du luspatercept et █ de ceux du groupe du placebo ont connu au moins un évènement indésirable qui y est associé. Selon la CSO des troubles rénaux et urinaires, █ des patients du groupe du luspatercept et █ de ceux du groupe du placebo ont connu au moins un évènement indésirable qui y est associé. L'hypertension est mentionnée comme évènement indésirable chez 8,5 % des patients du groupe du luspatercept et 7,9 % de ceux du groupe du placebo.

Évaluation critique

L'essai MEDALIST est un essai clinique randomisé mené à double insu contre placebo. L'ensemble de la répartition aléatoire (à l'aide d'un système de technologie de réponse interactive) et de l'affectation des traitements (stratifiée en fonction du besoin transfusionnel de GR au départ [≥ 6 unités/8 semaines ou < 6 unités/8 semaines] et du score IPSS-R au départ [très faible ou faible par rapport à intermédiaire]) s'est effectué de façon appropriée; toutefois, comme la FDA des États-Unis l'a fait remarquer, l'application de l'insu dans l'essai peut avoir été inadéquate, car la seringue témoin contenant le placebo est préparée sur place et il n'existe aucune consigne précise pour masquer le produit. Cette situation augmente le risque inacceptable d'une levée accidentelle de l'insu et peut donc avoir introduit un biais dans les résultats.

Les caractéristiques initiales relatives aux patients, à la maladie et aux antécédents de traitement du SMD sont généralement bien équilibrées. Un nombre plus élevé de patients du groupe du luspatercept que de celui du placebo ont connu une transformation de la maladie en LAM, des troubles du système nerveux central ou de la fatigue qui ont entraîné l'arrêt du traitement à l'étude.

Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS sont d'avis que la durée de la réponse hématologique du critère d'évaluation principal – au moins 8 semaines (c.-à-d. toute période de 56 jours consécutifs) – n'est pas d'importance clinique. La mesure appropriée de l'importance clinique serait l'indépendance transfusionnelle durant au moins 16 semaines, ce qui correspond aux critères proposés par l'IWG en ce qui a trait à la réponse hématologique (2018). Une réponse hématologique d'indépendance transfusionnelle durant 12 semaines (c.-à-d. toute période de 84 jours consécutifs) est plus importante sur le plan clinique que 8 semaines. L'ampleur de l'effet du critère d'évaluation principal de l'indépendance transfusionnelle durant 8 semaines est faible, car elle n'est atteinte que chez environ 38 % des patients, la réponse différentielle par rapport au placebo étant d'environ 25 %; par conséquent, le luspatercept ne procure un bénéfice apparent que chez environ le quart des patients qui y sont exposés, en supposant que l'atteinte de l'objectif principal représente un bénéfice pour le patient.

Seulement un sous-groupe de patients ayant montré une réponse au traitement au cours des 24 premières semaines ont été admissibles à la phase de prolongation. L'interprétation de ce critère d'évaluation pose donc problème, car peu de patients ont été admissibles à cette phase et étant donné la façon dont le plan de l'essai a été conçu, peu de patients ont pu atteindre le critère d'évaluation de l'indépendance transfusionnelle durant 12 semaines.

Les cliniciens experts indiquent que sur la base des caractéristiques démographiques et pathologiques initiales, la population de l'essai est représentative des patients canadiens atteints d'une anémie associée à un SMD et dépendante de transfusions de GR. Au Canada, l'âge moyen du patient atteint d'un SMD est de 74 ans qui est comparable à l'âge moyen de la population de l'essai, soit 70,5 ans.

Données probantes économiques

Tableau 3 : Cout et rapport cout/efficacité

Aspect	Description
Type d'évaluation économique	Analyse cout/utilité Modèle de Markov
Population cible	Adulte atteint d'une anémie associée à un syndrome myélodysplasique présentant un risque de très faible à intermédiaire, caractérisée par la présence de sidéroblastes en couronne et dépendante de transfusions de GR et qui a reçu un traitement par des agents stimulant l'érythropoïèse ou qui n'y est pas admissible.
Traitement	Luspatercept + TSO
Prix indiqué	Luspatercept, poudre à reconstituer pour injection sous-cutanée : 2 189 \$ par flacon de 25 mg et 6 567 \$ par flacon de 75 mg
Cout annuel	La posologie recommandée est de 1,0 mg/kg à 1,75 mg/kg toutes les trois semaines, ce qui entraîne un cout quotidien moyen de 416,95 \$ à 625,43 \$ par patient (ou de 152 188 \$ à 228 281 \$ par année), en fonction d'un poids corporel de 76 kg (essai MEDALIST).
Comparateur	TSO seul, qui comprend des transfusions régulières de GR et des traitements de chélation du fer.
Perspective	Payeur de soins de santé financé par les fonds publics au Canada

Aspect	Description
Critères d'évaluation	AVAQ, années de vie
Horizon temporel	Vie entière (10 ans)
Principales sources de données	<ul style="list-style-type: none"> Essai MEDALIST de phase III sur le luspatercept + TSO contre placebo + TSO pour déterminer la catégorisation des patients selon les états de santé initiaux en fonction du besoin transfusionnel : fardeau transfusionnel faible, fardeau transfusionnel intermédiaire et fardeau transfusionnel élevé, de même qu'un statut d'indépendance transfusionnelle pour les patients qui répondent au traitement par le luspatercept. D'autres articles publiés ont été utilisés pour établir d'autres paramètres comme l'incidence de la LAM et le passage à un SMD présentant un risque élevé.
Résultats présentés ^a	RCED = 206 439 \$ par AVAQ gagnée pour le luspatercept + TSO par rapport au TSO (gain d'AVAQ : 0,79; couts différentiels : 162 196 \$)
Principales limites	<ul style="list-style-type: none"> Dans le scénario de référence du promoteur, la SG est estimée en ajustant une distribution de Gompertz aux données relatives à la SG observées dans l'essai MEDALIST et en utilisant ces résultats pour estimer les taux de SG après un an. Cette extrapolation des données relatives à la SG au-delà de la période de l'essai surestime probablement les bénéfices liés à la SG du luspatercept, étant donné que la plupart des patients avaient cessé le traitement après 1,5 an. Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS ne s'attendent pas à ce qu'il y ait un bénéfice résiduel lié à la SG une fois que les patients cessent le traitement par le luspatercept. Le promoteur a utilisé les intrants cliniques de l'essai MEDALIST en fonction d'une date limite de collecte des données correspondant à juillet 2019; toutefois, ce jeu complet de données ne fait pas partie du plan d'analyse statistique original de l'essai. Le rapport clinique de l'ACMTS repose sur la date limite de collecte des données correspondant à mai 2018; ainsi, les paramètres d'entrée utilisés par le promoteur provenant de l'essai MEDALIST n'ont pu être totalement validés. D'après les commentaires des cliniciens experts, la valeur d'utilité associée à l'état de santé LAM semble être surestimée.
Résultats de la réanalyse de l'ACMTS	<ul style="list-style-type: none"> Le promoteur a fourni d'autres méthodes pour incorporer les données relatives à la SG dans le modèle. L'ACMTS a choisi l'option qui modélise la SG en fonction d'une courbe de référence de l'indépendance transfusionnelle, à laquelle des rapports de cotes pour les patients dans les états de santé dépendance transfusionnelle et SMD présentant un risque élevé ont été appliqués. L'ACMTS a également utilisé la date limite de collecte des données correspondant à mai 2018 et une valeur d'utilité plus faible pour l'état de santé LAM. Dans le scénario de référence de l'ACMTS, le RCED du luspatercept + TSO est de 623 219 \$ par AVAQ gagnée comparativement au TSO. D'après les nouvelles analyses de l'ACMTS, la probabilité que le luspatercept soit rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ par AVAQ est de 0 %. Pour que le luspatercept soit rentable à ce seuil, il faudrait réduire son prix de 85 %. Des analyses de scénario ont été menées pour explorer d'autres domaines d'incertitude, dont des hypothèses de SG, différentes dates limites de collecte des données et le statut transfusionnel de départ. Les scénarios qui ont eu la plus grande influence sur le RCED sont ceux concernant le statut transfusionnel. Si l'on suppose que tous les patients commencent à l'état de santé fardeau transfusionnel élevé, le RCED est de 1 170 786 \$ par AVAQ.

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; GR = globule rouge; LAM = leucémie aigüe myéloblastique; RCED = rapport cout/efficacité différentiel; SG = survie globale; SMD = syndrome myéodysplasique; TSO = traitement symptomatique optimal.

^aCorrigés pour refléter la date limite de collecte des données de l'essai MEDALIST correspondant à mai 2018.

Impact budgétaire

Le promoteur estime l'impact budgétaire du remboursement du luspatercept dans le traitement chez l'adulte de l'anémie associée à un syndrome myélodysplasique présentant un risque de très faible à intermédiaire et caractérisée par la présence de sidéroblastes en couronne à 25 947 853 \$ la première année, à 28 395 584 \$ la deuxième année et à 21 982 237 \$ la troisième année, pour un total sur trois ans de 76 325 673 \$. La nouvelle analyse de l'ACMTS exclut les patients dont la maladie n'est pas réfractaire aux ASE pour être en conformité avec l'indication de Santé Canada et augmente la pénétration du marché du luspatercept la première et la deuxième année pour être en conformité avec les commentaires des cliniciens experts. À la lumière de la nouvelle analyse de l'ACMTS, on s'attend à ce que l'impact budgétaire du remboursement du luspatercept soit de 49 237 991 \$ la première année, de 39 292 172 \$ la deuxième année et de 12 948 948 \$ la troisième année, pour un total sur trois ans de 101 479 111 \$.

Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS

Membres du Comité

Les D^{rs} James Silvius (président), Ahmed Bayoumi, Sally Bean, Bruce Carleton, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Kerry Mansell, Danyaal Raza, Emily Reynen, Yvonne Shevchuk et Adil Virani, M^{me} Heather Neville et MM. Bob Gagné et Allen Lefebvre

Date de la réunion : Le 21 juillet 2021

Absences : Aucune.

Conflits d'intérêts : Aucun.

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 Dunsky et Bob Gagné.

Date de la réunion : Le 25 novembre 2021

Absences : Un membre est absent.

Conflits d'intérêts : Aucun.