

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Ruxolitinib (Jakavi)

Indication : Dans le traitement de la maladie du greffon contre l'hôte aigüe chez les patients de 12 ans et plus ayant une réponse insuffisante aux corticostéroïdes ou une dépendance à ces substances.

Promoteur : Novartis Pharmaceuticals Canada

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions

ISSN : 2563-6596

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement de Jakavi?

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

Quels sont les patients admissibles?

Jakavi ne doit être remboursé que chez les adultes et les enfants de 12 ans et plus atteints de GVH aigüe réfractaire aux corticostéroïdes ou avec dépendance à ces substances.

Quelles sont les conditions de remboursement?

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

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

- Les données probantes issues d'un essai clinique montrent que les personnes atteintes de GVH aigüe réfractaire aux corticostéroïdes ou avec dépendance à ces substances traitées par Jakavi obtiennent des réponses liées à la disparition des signes et des symptômes de la maladie du greffon contre l'hôte (GVH).
- Jakavi répond aux besoins des patients en ce qu'il s'agit d'une option par voie orale aux effets secondaires maîtrisables pouvant s'administrer en consultation externe.
- D'après l'évaluation menée par l'ACMTS sur les données d'économie de la santé, Jakavi ne représente pas une bonne valeur pour le système de santé au prix courant accessible au public; ainsi, une réduction de prix est nécessaire.
- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, Jakavi devrait coûter aux régimes d'assurance médicaments publics environ 1,4 million de dollars sur les trois prochaines années.

Autres renseignements

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

Environ de 30 % à 50 % des patients qui reçoivent une greffe de cellules souches issues d'un donneur connaîtront une GVH aigüe, qui survient lorsque les cellules du donneur attaquent les cellules et certains organes du receveur. La GVH aigüe apparaît généralement dans les 100 jours suivant la greffe et touche souvent la peau, le foie et les intestins.

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

Il n'existe actuellement aucun traitement de référence contre la GVH aigüe réfractaire aux corticostéroïdes ou avec dépendance à ces substances. Il est nécessaire de disposer de traitements efficaces pouvant améliorer la qualité de vie liée à la santé des patients, réduire les symptômes de la maladie et prolonger la survie, et ce avec des effets secondaires tolérables.

Combien coûte Jakavi?

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

Recommandation

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

Justification

Les données probantes issues d'un essai pivot de phase II à un seul groupe de traitement (REACH 1, N = 71) montrent que le ruxolitinib atteint le seuil prédéterminé du taux de réponse globale (TRG) positif après 28 jours (limite inférieure de l'intervalle de confiance [IC] à 95 % pour le TRG égale ou supérieure à 40 %). La proportion de patients ayant obtenu une réponse (TRG) après 28 jours est de 56,3 % (IC à 95 % de 44,0 à 68,1). Le CCEM reconnaît que les patients atteints de GVH aigüe réfractaire aux corticostéroïdes ou avec dépendance à ces substances sont peu nombreux et qu'il existe un important besoin d'options de traitement supplémentaires dans ce cadre, étant donné la gravité de cette maladie associée à une morbidité et à une mortalité importantes.

Les patients expriment un besoin de traitements permettant de réduire les symptômes de la maladie, d'améliorer la survie et la qualité de vie et de diminuer la gravité des effets secondaires. Le ruxolitinib répond à certains besoins importants des patients, puisqu'il s'agit d'une option par voie orale aux effets secondaires tolérables pouvant s'administrer en consultation externe. Les résultats sur la survie sans échec (SSE) et la durée de la réponse de l'essai REACH 1 appuient l'amélioration constatée du TRG après 28 jours. Aucune conclusion définitive ne peut être tirée concernant les effets du ruxolitinib sur la qualité de vie liée à la santé (QVLS), car de telles données n'ont pas été recueillies dans l'essai REACH 1.

Le rapport cout/efficacité du ruxolitinib est très incertain, puisque le promoteur a utilisé une analyse à postériori des données de l'essai REACH 2 pour établir la plupart des paramètres du modèle; par ailleurs, la structure du modèle pourrait ne pas bien refléter la complexité de la GVH aigüe réfractaire aux stéroïdes. Ainsi, il n'est pas possible de déterminer le rapport cout/efficacité d'un scénario de référence dans le traitement de patients âgés de 12 ans et plus atteints d'une GVH aigüe réfractaire aux corticostéroïdes ou avec une dépendance à ces substances. Le Comité examine les analyses exploratoires effectuées par l'ACMTS où le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) est de 21 057 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) et, à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée, la probabilité que le ruxolitinib soit rentable est de 52 %. Comme l'estimation du RCED de l'ACMTS est très incertaine, des réductions de prix sont probablement nécessaires pour augmenter la probabilité de la rentabilité du ruxolitinib.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Amorce du traitement		
1. Le traitement par le ruxolitinib est amorcé chez les patients ayant reçu un diagnostic clinique de GVH aigüe de grade II à IV selon les critères du NIH (Harris et coll. [2016]) ^a .	Les données probantes de l'essai REACH 1 montrent que le ruxolitinib atteint le seuil prédéterminé du critère d'évaluation de l'efficacité correspondant au TRG chez les patients atteints d'une GVH aigüe de grade II à IV.	—
2. Les patients ont reçu un diagnostic confirmé de GVH aigüe réfractaire aux corticostéroïdes ou présentant une dépendance à ces substances.	Les données probantes de l'essai REACH 1 montrent que le ruxolitinib atteint le seuil prédéterminé du critère d'évaluation de l'efficacité correspondant au TRG chez les patients atteints d'une GVH aigüe réfractaire aux corticostéroïdes ou avec dépendance à ces substances. Aucun essai clinique n'a été repéré qui examinerait l'innocuité et les bénéfices potentiels de l'emploi du ruxolitinib chez les patients atteints d'une GVH aigüe non réfractaire aux corticostéroïdes ou sans dépendance à ces substances.	<p>La définition de la GVH aigüe réfractaire aux corticostéroïdes ou avec dépendance à ces substances repose sur les critères de l'énoncé de position du groupe de travail EBMT-NIH-CIBMTR^b.</p> <p>La résistance aux corticostéroïdes répond à au moins un des critères suivants :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. progression reposant sur l'évaluation des organes après au moins trois jours de traitement par rapport à l'état des organes au moment de l'administration initiale d'une dose élevée de corticostéroïdes à action générale avec ou sans inhibiteur de la calcineurine dans le traitement d'une GVH aigüe de grade II à IV; 2. absence d'une réponse au moins partielle reposant sur l'évaluation des organes après sept jours de traitement par rapport à l'état des organes au moment de l'administration initiale d'une dose élevée de corticostéroïdes à action générale avec ou sans inhibiteur de la calcineurine dans le traitement d'une GVH aigüe de grade II à IV; 3. tentative infructueuse de diminuer progressivement la dose de corticostéroïdes, correspondant à l'un ou l'autre des cas de figure suivants : <ul style="list-style-type: none"> • nécessité d'augmenter la dose de méthylprednisolone ≥ 2 mg/kg par jour (ou dose équivalente de prednisone $\geq 2,5$ mg/kg par jour); • tentative infructueuse de diminuer la dose de méthylprednisolone

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
		<p>à < 0,5 mg/kg par jour (ou dose équivalente de prednisone < 0,6 mg/kg par jour) pendant au moins sept jours.</p> <p>La dépendance aux corticostéroïdes est définie comme étant l'incapacité de diminuer progressivement la dose de prednisone à moins de 2 mg/kg par jour après un traitement initial réussi d'au moins sept jours, ou la réapparition de l'activité de la GVH aiguë durant la période de diminution progressive de la dose de stéroïdes.</p>
Renouvellement		
3. Le traitement initial par le ruxolitinib est renouvelé chez les patients ayant obtenu une réponse globale (c.-à-d. RC, TBRP, RP ou maladie stable lors d'une réduction importante des doses de stéroïdes) selon les critères normalisés du NIH ⁶ après 28 jours de traitement (environ quatre semaines).	Dans le cadre de son analyse, l'ACMTS n'a pas repéré de données probantes sur l'innocuité et les bénéfices potentiels de nouveaux traitements par le ruxolitinib chez les patients qui n'ont pas obtenu une réponse globale après 4 semaines de traitement.	—
4. Lors des renouvellements subséquents, la réponse au traitement est évaluée tous les deux ou trois mois, jusqu'à ce que survienne l'un des critères d'abandon énumérés à la condition 5.	Les cliniciens experts émettent l'avis que la réponse au traitement des patients devrait être évaluée tous les deux ou trois mois.	—
Cessation		
<p>5. Le traitement par le ruxolitinib cesse dans les éventualités suivantes :</p> <p>5.1. progression de la GVH aiguë, soit par une aggravation des symptômes de GVH aiguë ou une apparition de nouveaux symptômes;</p> <p>5.2. apparition d'effets toxiques inacceptables;</p> <p>5.3. ajout de traitements à action générale (autres que les inhibiteurs de la calcineurine) contre la GVH aiguë après 28 jours;</p> <p>5.4. récurrence ou rechute d'une hémopathie maligne sous-jacente.</p>	Il s'agit des critères utilisés dans l'essai REACH 1 pour savoir si le traitement par le ruxolitinib doit être arrêté.	—

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Prescription		
6. Le ruxolitinib est prescrit seulement par un clinicien possédant une expérience du diagnostic et de la prise en charge de la GVH aigüe.	Cette condition est requise pour veiller à ce que le ruxolitinib soit prescrit seulement aux patients chez qui il est approprié, et pour optimiser la prise en charge des effets toxiques.	—
7. Le traitement par le ruxolitinib n'est pas administré en concomitance avec des traitements à action générale autres que les stéroïdes avec ou sans inhibiteurs de la calcineurine.	Selon les critères propres au protocole de l'essai REACH 1, l'utilisation continue du schéma immunosuppresseur à action générale composé de corticostéroïdes avec ou sans inhibiteur de la calcineurine est permise. L'ACMTS n'a repéré aucune donnée probante appuyant un bénéfice des combinaisons thérapeutiques avec le ruxolitinib autres que l'ajout de stéroïdes avec ou sans inhibiteur de la calcineurine chez les patients atteints de GVH aigüe.	—
Prix		
8. Une baisse de prix.	Le rapport cout/efficacité du ruxolitinib est très incertain. L'ACMTS a réalisé une analyse exploratoire où le RCED moyen est inférieur à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée. Toutefois, la probabilité qu'il y ait une rentabilité demeure très incertaine, et l'analyse exploratoire n'a pas permis de pallier bon nombre des limites importantes du modèle. L'ACMTS a déjà estimé qu'une réduction de prix de 65 % du ruxolitinib serait nécessaire dans le cas de la GVH chronique et, à cette réduction du prix, la probabilité que le ruxolitinib soit rentable en contexte de maladie aigüe est forte.	—
Faisabilité de l'adoption		
9. Il faut aborder la faisabilité de l'adoption.	Au prix indiqué, il faut se pencher sur l'ampleur de l'incertitude de l'impact budgétaire pour assurer la faisabilité de l'adoption étant donné la différence entre l'estimation du promoteur et celle de l'ACMTS.	—

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; CIBMTR = Center for International Blood and Marrow Transplant Research; EBMT = European Society for Blood and Marrow Transplantation; GVH aigüe = maladie aigüe du greffon contre l'hôte; GVH chronique = maladie chronique du greffon contre l'hôte; NIH = National Institutes of Health; RC = réponse complète; RCED = rapport cout/efficacité différentiel; RP = réponse partielle; TBRP = très bonne réponse partielle; TRG = taux de réponse globale

^aHarris AC, Young R, Devine S, et al. International, Multi-center Standardization of Acute Graft-Versus-Host Disease Clinical Data Collection: A Report from the Mount Sinai Acute GVHD International Consortium. *Biology of blood and marrow transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2016;22(1):4-10.

^bSchoemans HM, Lee SJ, Ferrara JL, et al. EBMT-NIH-CIBMTR Task Force position statement on standardized terminology & guidance for graft-versus-host disease assessment. *Bone Marrow Transplant*. 2018;53(11):1401-1415.

^cHarris AC, Young R, Devine S, et al. International, Multicenter Standardization of Acute Graft-Versus-Host Disease Clinical Data Collection: A Report from the Mount Sinai Acute GVHD International Consortium. *Biology of blood and marrow transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2016;22(1):4-10.

Points de discussion

- Bien que la GVH aigüe soit une affection rare, l'allogreffe de cellules souches et la GVH qui en résulte contribuent à une utilisation considérable des services de soins de santé et sont associées à une morbidité et à une mortalité importantes en raison de la gravité de la maladie. Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS indiquent qu'à l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement de référence autorisé par Santé Canada contre la GVH aigüe réfractaire aux stéroïdes. Le CCEM est d'avis qu'un besoin important est à combler en matière de traitements supplémentaires efficaces chez les patients atteints de GVH aigüe réfractaire aux corticostéroïdes ou avec dépendance à ces substances. En effet, il faut des traitements qui facilitent l'administration, présentent un profil de toxicité acceptable et réduisent l'utilisation des hôpitaux ou des centres d'administration en consultation externe.
- Bien que le seuil prédéterminé du TRG après 28 jours ($\geq 40\%$) soit atteint dans l'essai REACH 1 chez les patients qui reçoivent le ruxolitinib, une incertitude subsiste quant à l'ampleur du bénéfice clinique attribuable directement au ruxolitinib en raison des limites inhérentes au devis ouvert et à la présence d'un seul groupe de traitement de l'essai, de l'absence d'analyses en bonne et due forme de la signification statistique et de la taille relativement petite de l'échantillon. Le CCEM se penche sur les résultats de l'essai REACH 1 et est d'accord avec les cliniciens experts pour dire que les critères d'évaluation indiqués sont d'importance clinique.
- Santé Canada a considéré de revoir les données sur l'efficacité et l'innocuité de l'essai REACH 1 comme étant celles de l'essai pivot et les données sur l'innocuité provenant de l'essai REACH 2 comme étant des données probantes à l'appui pour l'indication de la GVH aigüe. Cette décision découle des incertitudes entourant l'essai REACH 2 relevées par la FDA lors de l'examen des données brutes de cet essai dans le cadre d'une mise à jour de l'indication proposée par le promoteur pour l'indication approuvée par la FDA dans le traitement de la GVH aigüe et dont l'approbation repose sur les données de l'essai REACH 1. L'évaluation de l'efficacité de l'essai REACH 1 menée par Santé Canada repose sur la population évaluable de la FDA (N = 49), qui est un sous-ensemble de tous les patients évaluables sur le plan de l'efficacité de l'essai REACH 1 (N = 71), dont les données sont examinées par l'ACMTS. Le CCEM est d'avis que les critères d'admissibilité de l'essai REACH 1 sont cohérents avec ceux de l'indication de Santé Canada pour la GVH aigüe réfractaire aux stéroïdes ou avec dépendance à ces substances. Un essai clinique randomisé (ECR) de phase III mené en mode ouvert (REACH 2, N = 309) fournit des données probantes à l'appui et montre que, comparativement au meilleur traitement existant (MTE), le ruxolitinib est associé à une amélioration statistiquement significative du TRG au jour 28 (62,3 % par rapport à 39,4 % dans le groupe du MTE; rapport de cotes stratifié = 2,64; IC à 95 % de 1,65 à 4,22) et du TRG durable au jour 56 (39,6 % contre 21,9 %; rapport de cotes stratifié = 2,38; IC à 95 % de 1,43 à 3,94). Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS jugent que les résultats sur l'efficacité de l'essai REACH 2 sont d'importance clinique et appuient les résultats relatifs à la réponse mentionnés dans l'essai REACH 1.
- Les patients recrutés dans les essais REACH 1 et REACH 2 sont âgés de 12 ans et plus. Toutefois, aucun patient de l'essai REACH 1 et seulement 2,9 % de ceux de l'essai REACH 2 sont âgés de moins de 18 ans. Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS estiment qu'il serait raisonnable de généraliser les résultats de l'essai aux adolescents de moins de 18 ans, puisque les adultes et les adolescents reçoivent le même type de prise en charge dans la pratique clinique. Par ailleurs, les résultats d'une étude d'observation de l'emploi du ruxolitinib chez des enfants et des adultes atteints d'une GVH aigüe réfractaire aux

stéroïdes portent à croire que l'effet du traitement et son profil d'innocuité sont similaires chez les adultes et les adolescents de 12 à 18 ans.

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

Contexte

La GVH est une complication associée aux allogreffes de cellules souches. Il s'agit d'un trouble multisystémique dans lequel les cellules immunitaires d'un donneur se retournent contre les tissus, les cellules et les organes de la personne ayant reçu la greffe, ce qui entraîne des lésions tissulaires, une défaillance des organes ou la mort. La GVH aigüe apparaît habituellement dans les 100 jours suivant l'allogreffe, et elle peut toucher la peau, le foie ou les intestins. Elle touche entre 30 % et 50 % des patients recevant une allogreffe de cellules souches. Il n'existe à l'heure actuelle aucun consensus sur les traitements de référence à utiliser en deuxième intention chez les patients atteints d'une GVH aigüe réfractaire aux stéroïdes. Parmi les options de traitement de deuxième intention accessibles au Canada, on compte la photophérèse extracorporelle (PEC), le mofétilmycophénolate, l'étanercept, l'infliximab, les inhibiteurs de mTOR (cible mécaniste de la rapamycine), la globuline antithymocyte (GAT) et le récepteur de l'interleukine 2. Ces traitements ont une efficacité limitée et sont associés à plusieurs effets secondaires.

Le ruxolitinib est autorisé par Santé Canada dans le traitement de la GVH aigüe chez l'adulte et l'enfant de 12 ans et plus ayant une réponse insuffisante aux corticostéroïdes ou une dépendance à ces substances. Il s'agit d'un inhibiteur des Janus kinases. Il est offert en comprimés de 5 mg, 10 mg, 15 mg et 20 mg. La posologie de départ recommandée pour la GVH aigüe est de 5 mg administrés par voie orale deux fois par jour. Il est recommandé de passer à la dose de 10 mg deux fois par jour après au moins trois jours de traitement si la numération absolue des neutrophiles et la numération plaquettaire n'ont pas diminué de 50 % ou plus par rapport au premier jour du traitement par le ruxolitinib. Selon la monographie du produit, une réduction graduelle de la dose de ruxolitinib peut être envisagée chez les patients qui répondent au traitement et ont abandonné la corticothérapie. Il est recommandé de diminuer la dose de ruxolitinib de 50 % tous les deux mois; si des signes ou symptômes de la GVH aigüe réapparaissent pendant ou après la diminution de la dose, il faut envisager un retraitement par le ruxolitinib.

Sources d'information utilisées par le Comité

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

- une revue portant sur un essai de phase II à un seul groupe de traitement et un ECR de phase III menés chez des patients âgés de 12 ans et plus atteints d'une GVH aigüe de grade II à IV réfractaire aux stéroïdes;

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

Points de vue des parties prenantes

Observations des patients

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

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

ou de corps étranger, la sècheresse de la bouche avec ou sans ulcères buccaux, la diarrhée, la perte d'appétit, les crampes d'estomac, les vomissements, la perte de poids, les douleurs musculaires et articulaires, les problèmes de mobilité, les infections et la difficulté à respirer.

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

Observations de cliniciens

Cliniciens experts consultés par l'ACMTS

Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS indiquent qu'à l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement de référence autorisé par Santé Canada contre la GVH aigüe réfractaire aux stéroïdes. Selon les cliniciens experts, les options de traitement de deuxième intention accessibles au Canada comptent la PEC, le mofétilmycophénolate, l'étanercept, l'infliximab, les inhibiteurs de mTOR (comme le sirolimus) et la GAT. La GAT est souvent utilisée en prophylaxie plutôt que comme traitement contre la GVH aigüe. Les cliniciens experts s'accordent pour dire qu'il existe un besoin à combler en matière de traitements efficaces ayant un profil de toxicité acceptable qui améliorent la QVLS, réduisent les symptômes de la GVH aigüe et améliorent l'indice fonctionnel ainsi que la SG du patient. On souligne le besoin d'avoir un traitement administrable par voie orale, qui favoriserait l'observance du traitement et réduirait l'utilisation des hôpitaux ou des centres d'administration en consultation externe. Dans l'essai REACH 2, le ruxolitinib est utilisé comme traitement d'appoint au schéma immunosuppresseur (corticostéroïdes avec ou sans inhibiteur de la calcineurine) chez des patients âgés de 12 ans et plus atteints d'une GVH aigüe de grade II à IV réfractaire aux stéroïdes. Il est entendu que le remboursement du ruxolitinib dans le traitement de la GVH aigüe réfractaire aux stéroïdes changerait probablement le paradigme de traitement actuel. Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS s'entendent pour dire que les patients sélectionnés selon les critères d'admission et les motifs d'exclusion de l'essai REACH 2 devraient être admissibles à un traitement par le ruxolitinib. Les sous-groupes de patients qui auraient le plus besoin d'un traitement par le ruxolitinib seraient les patients atteints d'une GVH aigüe de grade IV chez qui le risque de décéder d'une GVH aigüe est le plus élevé. Les sous-groupes de patients chez qui le ruxolitinib serait le moins bénéfique pourraient comprendre les patients présentant des vomissements réfractaires ou un iléus qui sont incapables de prendre un médicament par voie orale comme le ruxolitinib, et les patients présentant une thrombopénie, surtout si accompagnée d'un saignement clinique, qui peuvent être difficiles à traiter par le ruxolitinib et pourraient plutôt recevoir un autre agent en contexte de deuxième intention. Les patients présentant des infections évolutives qui ne sont pas maîtrisées ou une cytopénie qui n'est pas attribuable à la GVH aigüe sont difficiles à traiter par le ruxolitinib ou d'autres options de traitement de deuxième intention accessibles; le ruxolitinib devrait être utilisé avec prudence, et une modification de la dose peut s'avérer nécessaire chez ces patients. Il serait acceptable de généraliser les résultats de

l'essai REACH 2 aux patients ayant reçu deux traitements à action générale ou plus contre la GVH aigüe et de laisser à la discrétion du médecin traitant une certaine souplesse dans l'utilisation du ruxolitinib chez les patients atteints d'un syndrome de chevauchement ou d'une GVH aigüe de grade I.

Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS estiment que les critères consensuels des National Institutes of Health (NIH), qui ont été utilisés lors de l'essai REACH 2, permettent d'évaluer précisément la réponse de la GVH aigüe au traitement. Cette réponse est habituellement évaluée tous les jours chez les patients hospitalisés et toutes les semaines chez les patients externes. Les réponses au traitement les plus importantes sur le plan clinique sont l'amélioration de la SG (survie au-delà d'un an après l'allogreffe de cellules souches), la réponse globale (réponse complète [RC] ou réponse partielle [RP]), l'amélioration de la QVLS et de l'indice fonctionnel et la capacité de diminuer progressivement la dose de corticostéroïdes.

Groupes de cliniciens

Deux groupes de cliniciens ont soumis des observations : CTTC (d'après les commentaires de huit cliniciens) et Hémopathies malignes complexes de Santé Ontario (Action Cancer Ontario) (d'après les commentaires de deux cliniciens). Dans l'ensemble, l'avis des groupes de cliniciens rejoint celui des cliniciens experts consultés par l'ACMTS : ces deux groupes estiment en effet que, d'après les données probantes de l'essai REACH 2, le ruxolitinib devrait devenir le principal traitement de première intention de la GVH aigüe réfractaire aux stéroïdes. Ils estiment que les critères évalués lors de l'essai REACH 2 sont applicables dans la pratique clinique au Canada et qu'ils reflètent bien les réponses significatives sur le plan clinique. Les deux groupes notent que le ruxolitinib semble avoir un effet immunosuppresseur moins important que celui des autres traitements accessibles. Les cliniciens d'Hémopathies malignes complexes de Santé Ontario (Action Cancer Ontario) soulignent les inconvénients des traitements accessibles actuellement, soit l'administration par voie intraveineuse, qui nécessite une hospitalisation, les effets secondaires, l'immunosuppression généralisée et le coût élevé des traitements et de leur administration. Les cliniciens de CTTC indiquent que le fait de disposer d'un traitement de la GVH aigüe réfractaire aux stéroïdes autorisé par Santé Canada et remboursé par les régimes d'assurance médicaments publics représenterait une avancée importante dans le cadre actuel, puisque les traitements existants ont de faibles taux de réponse et entraînent des taux importants d'effets toxiques. Selon les observations des cliniciens de CTTC lors de l'emploi du ruxolitinib (accessible par un programme d'accès humanitaire), l'expérience des patients et l'efficacité réelle du traitement semblent similaires à celles observées lors de l'essai REACH 2, avec un faible taux d'effets toxiques.

Observations des régimes d'assurance médicaments

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

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

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

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

Questions de mise en œuvre	Réponse
Comparateurs pertinents	
Existe-t-il une population de patients qui aurait besoin d'une combinaison de l'un des traitements de comparaison non approuvés et du ruxolitinib dans le traitement de la GVH aigüe réfractaire aux stéroïdes?	Conformément au protocole de l'essai REACH 2, il est permis de poursuivre l'administration d'un schéma thérapeutique immunosuppresseur à action générale constitué de corticostéroïdes avec ou sans inhibiteur de la calcineurine. À l'occasion de son examen, l'ACMTS n'a pas repéré de données probantes appuyant un bénéfice des combinaisons thérapeutiques avec le ruxolitinib autres que l'ajout de stéroïdes avec ou sans inhibiteurs de la calcineurine.
Amorce du traitement	
Dans le cadre de la GVH aigüe, quelle est la définition d'une réponse insuffisante aux corticostéroïdes ou d'une maladie réfractaire aux stéroïdes?	<p>Selon l'énoncé de position du groupe de travail EBMT-NIH-CIBMTR[®], les patients prenant une forte dose de corticostéroïdes à action générale (méthylprednisolone à raison de 2 mg/kg par jour [ou dose équivalente de prednisone à 2,5 mg/kg par jour]), administrée seule ou en combinaison avec un inhibiteur de la calcineurine, sont définis comme étant réfractaires aux stéroïdes s'ils se trouvent dans l'une ou l'autre des situations suivantes :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. progression reposant sur l'évaluation des organes après au moins trois jours de traitement par rapport à l'état des organes au moment de l'administration initiale d'une dose élevée de corticostéroïdes à action générale avec ou sans inhibiteur de la calcineurine dans le traitement d'une GVH aigüe de grade II à IV; 2. absence d'une réponse au moins partielle reposant sur l'évaluation des organes après sept jours de traitement par rapport à l'état des organes au moment de l'administration initiale d'une dose élevée de corticostéroïdes à action générale avec ou sans inhibiteur de la calcineurine dans le traitement d'une GVH aigüe de grade II à IV; 3. tentative infructueuse de diminuer progressivement la dose de corticostéroïdes, qui répond à l'un ou l'autre des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> • nécessité d'augmenter la dose de méthylprednisolone ≥ 2 mg/kg par jour (ou dose équivalente de prednisone $\geq 2,5$ mg/kg par jour); • tentative infructueuse de diminuer la dose de méthylprednisolone à $< 0,5$ mg/kg par jour (ou dose équivalente de prednisone $< 0,6$ mg/kg par jour) pendant au moins sept jours. <p>À l'instar des cliniciens experts consultés par l'ACMTS, le CCEM est d'avis que la GVH aigüe réfractaire aux stéroïdes est définie dans l'énoncé de position du groupe de travail EBMT-NIH-CIBMTR.</p>
Arrêt du traitement	
Les problèmes d'innocuité de l'essai REACH 2 consistent en partie en des événements indésirables ayant mené à l'abandon du traitement. Quels sont précisément les événements indésirables qui entraîneraient l'arrêt du traitement en contexte de GVH aigüe?	Il serait raisonnable de laisser à la discrétion du médecin traitant et du patient de déterminer au cas par cas le type d'effet toxique qui entraînerait l'arrêt du traitement.

Questions de mise en œuvre	Réponse
Prescription	
Le ruxolitinib peut s'administrer en consultation externe, ce qui présente des bénéfices importants pour le patient et pour le système de santé par rapport à d'autres traitements de deuxième intention qui s'administrent à l'hôpital ou dans des cliniques de perfusion.	Le CCEM prend acte de cette observation des régimes d'assurance médicaments.
Par quel spécialiste ou prescripteur un traitement par le ruxolitinib et d'en faire le suivi dans cette indication devrait-il être amorcé?	Le CCEM et les cliniciens experts consultés par l'ACMTS s'entendent pour dire que dans la pratique clinique canadienne, les patients sont évalués et pris en charge par la clinique de suivi des greffes de moelle osseuse. Toutes les évaluations et les prescriptions doivent être effectuées par des personnes qui connaissent bien la GVH. En général, les patients atteints d'une GVH aigüe sont malades au point d'être hospitalisés. À l'occasion, les patients peuvent être traités en consultation externe (p. ex., par de fortes doses de stéroïdes et un médicament de deuxième intention, comme le ruxolitinib). Les patients qui répondent au traitement sont généralement en mesure de passer aux soins ambulatoires.

CIBMTR = Center for International Blood and Marrow Transplant Research; EBMT = European Society for Blood and Marrow Transplantation; GVH = maladie du greffon contre l'hôte; GVH aigüe = maladie aigüe du greffon contre l'hôte; NIH = National Institutes of Health

^aSchoemans HM, Lee SJ, Ferrara JL, et al. EBMT-NIH-CIBMTR Task Force position statement on standardized terminology & guidance for graft-versus-host disease assessment. *Bone Marrow Transplant.* 2018;53(11):1401-1415.

Données probantes cliniques

L'essai REACH 1 est un essai de phase II à un seul groupe de traitement, multicentrique et mené en mode ouvert qui évalue l'efficacité et l'innocuité du ruxolitinib en combinaison avec des corticostéroïdes chez des patients atteints d'une GVH aigüe réfractaire aux stéroïdes de grade II à IV. Les grades de la GVH aigüe reposent sur les critères du NIH présentés par Harris et coll. (2016). Au total, 71 patients recrutés reçoivent le ruxolitinib (5 mg par voie orale, deux fois par jour, et si les paramètres hématologiques sont stables et qu'aucune toxicité liée au traitement n'est observée après les trois premiers jours du traitement, la posologie peut passer à 10 mg par voie orale deux fois par jour). Le critère d'évaluation principal est le TRG au jour 28 et le principal critère d'évaluation secondaire est la durée de la réponse à 6 mois. Les autres critères d'évaluation secondaires sont la SG, la SSE, le TRG au jour 14, la durée de la réponse à 3 mois, la mortalité sans rechute, l'incidence de rechute ou de progression du cancer, le taux de rechute, le taux de mortalité lié à la rechute et l'innocuité.

L'essai REACH 2 est un ECR de phase III multicentrique, international et mené en mode ouvert évaluant le ruxolitinib (10 mg administrés par voie orale deux fois par jour) par rapport au MTE au choix du chercheur (c.-à-d. GAT, PEC, cellules stromales mésenchymateuses, méthotrexate, mofétilmycophénolate, inhibiteurs de mTOR [évérolimus ou sirolimus], étanercept ou infliximab), chez des patients âgés de 12 ans et plus atteints d'une GVH aigüe réfractaire aux stéroïdes de grade II à IV. Les patients continuent à recevoir leur schéma thérapeutique immunosuppresseur à action générale, soit des corticostéroïdes avec ou sans inhibiteurs de la calcineurine. La détermination du grade de la GVH aigüe repose sur les critères du NIH (Harris et coll. [2016]). Au total, 309 patients sont répartis aléatoirement selon un rapport de 1:1 dans deux groupes recevant soit le ruxolitinib, soit le MTE. Le critère d'évaluation principal est le TRG au jour 28 et le principal critère d'évaluation secondaire est le TRG durable au jour 56. Parmi les autres critères d'évaluation secondaires, on compte la

SG, la SSE, le TRG au jour 14, la durée de la réponse, la meilleure réponse globale (MRG), la QVLS mesurée à l'aide des questionnaires Functional Assessment of Cancer Therapy – Bone Marrow Transplant (FACT-BMT) et EuroQoL 5-Dimensions 5-Levels (EQ-5D-5L), la survie sans événement, la mortalité sans rechute, l'incidence de rechute ou de progression du cancer, la dose cumulative de stéroïdes jusqu'au jour 56, la fréquence de la GVH chronique et l'innocuité.

L'essai REACH 2 a recruté des patients de sexe masculin et féminin qui ont au moins 12 ans, ont subi une allogreffe de cellules souches, présentent une prise de greffe myéloïde ou plaquettaire documentée (numération absolue des neutrophiles supérieure à 1 000/mm³ et numération plaquettaire supérieure à 20 000/mm³) et ont reçu un diagnostic de GVH aiguë de grade II à IV, déterminé selon les critères consensuels du NIH, qui s'avère réfractaire aux corticostéroïdes selon les critères conformes au protocole. Les critères d'inclusion de l'essai REACH 1 sont semblables dans l'ensemble. Toutefois, il y a de légères différences dans la définition du critère C de l'état réfractaire aux corticostéroïdes et de la prise de greffe. Les deux essais excluent les patients ayant déjà reçu plus d'un traitement à action générale contre la GVH aiguë réfractaire aux stéroïdes, présentant un tableau clinique qui s'apparente à un syndrome de chevauchement de novo (c.-à-d. syndrome de chevauchement tel qu'il est défini par Jagasia et coll. [2015]) ou présentant une infection évolutive qui n'est pas maîtrisée. L'essai REACH 2 exclut explicitement les patients atteints d'une leucoencéphalopathie multifocale, ce qui n'est pas le cas pour l'essai REACH 1. Dans l'essai REACH 2, l'âge moyen des patients est de 48,1 ans (écart-type [ÉT] = 16,30) dans le groupe du ruxolitinib et de 50,9 ans (ÉT = 14,9) dans celui du MTE. La majorité des patients sont âgés de 18 à 65 ans (83,1 % dans le groupe du ruxolitinib et 81,3 % dans celui du MTE), et peu de patients sont des adolescents âgés de 12 à 18 ans ou plus jeunes (3,2 % dans le groupe du ruxolitinib et 2,6 % dans celui du MTE). La plupart des patients sont de sexe masculin (59,7 % et 58,7 %). Au départ, le grade le plus fréquent de la GVH aiguë est le grade III (44,2 % et 43,9 %), suivi du grade II (32,5 % et 34,8 %) et du grade IV (19,5 % et 20,6 %). Le critère le plus fréquent de la GVH aiguë réfractaire aux stéroïdes est le critère « absence de réponse après sept jours » (46,8 % et 40,6 %), suivi du critère « échec pendant la diminution progressive de la dose de stéroïdes » (30,5 % et 31,6 %) et du critère « progression après au moins trois jours » (22,7 % et 27,7 %). Au départ, le groupe du ruxolitinib compte une proportion plus élevée de patients présentant une GVH aiguë avec atteinte de la peau (60,4 % contre 47,7 %) et du foie (24,0 % contre 16,1 %), et une proportion moins élevée de patients présentant une GVH aiguë avec atteinte du tractus gastro-intestinal supérieur (18,2 % contre 23,9 %) et du tractus gastro-intestinal inférieur (62,3 % contre 74,2 %). Au départ, les caractéristiques démographiques des patients et les antécédents de la maladie et des allogreffes de cellules souches dans l'essai REACH 1 sont généralement semblables à ceux de l'essai REACH 2. Comme dans l'essai REACH 2, la majorité des patients de l'essai REACH 1 sont âgés de 18 à 65 ans (81,7 %) et la répartition des grades de la GVH aiguë est similaire, le grade le plus fréquent étant le grade III (46,5 %), suivi du grade II (31,0 %) et du grade IV (22,5 %). De la même façon, le critère le plus fréquent de la GVH aiguë réfractaire aux stéroïdes est le critère « absence d'amélioration de la GVH aiguë après sept jours de traitement » (40,8 %) suivi du critère « échec de la diminution progressive de la dose de corticostéroïdes » (36,2 %) et du critère « progression après trois jours de traitement » (23,9 %). La plupart des patients des deux essais ont reçu une greffe d'un donneur compatible dont les antigènes leucocytaires humains sont identiques : 60,2 % dans l'essai REACH 2 et 63,4 % dans l'essai REACH 1.

La revue de l'ACMTS repose sur les données des essais suivants : les données de l'essai REACH 1 recueillies à la date limite de collecte des données du 5 juin 2019 (fin de l'essai le 5 juin 2019); les données de l'essai REACH 2 issues de l'analyse principale

(25 juillet 2019), de l'analyse secondaire mise à jour (6 janvier 2020) et de l'analyse finale (23 avril 2021) effectuée une fois que tous les patients ont terminé l'essai.

Efficacité

Au moment de l'analyse principale, la durée médiane du suivi de la SG pour l'essai REACH 2 est de 5,04 mois dans le groupe du ruxolitinib et de 3,58 mois dans le groupe du MTE. La SG médiane est de 11,14 mois ou 339 jours (IC à 95 % de 186 à impossible à évaluer) dans le groupe du ruxolitinib comparativement à 6,47 mois ou 197 jours (IC à 95 % de 114 à 458) dans celui du MTE, le rapport des risques instantanés (RRI) stratifié étant de 0,83 (IC à 95 % de 0,60 à 1,15). Dans l'ensemble, les résultats sur la SG au moment de l'analyse secondaire sont cohérents avec ceux de l'analyse principale dans l'essai REACH 2. Dans l'essai REACH 1, la SG médiane est de 232,0 jours (IC à 95 % de 93,0 à 675,0) au moment de l'analyse finale.

Au moment de l'analyse principale de l'essai REACH 2, 84 patients (54,5 %) du groupe du ruxolitinib ont connu un évènement de SSE (c.-à-d. rechute ou progression de l'hémopathie, mortalité sans rechute ou ajout d'un nouveau traitement à action générale contre la GVH aigüe) comparativement à 119 patients (76,8 %) du groupe du MTE. La SSE médiane est de 4,99 mois dans le groupe du ruxolitinib et de 1,02 mois dans celui du MTE, le RRI étant de 0,46 (IC à 95 % de 0,35 à 0,60). Dans l'ensemble, les résultats sur la SSE au moment de l'analyse secondaire sont cohérents avec ceux de l'analyse principale dans l'essai REACH 2. Dans l'essai REACH 1, 60 patients (84,5 %) ont connu un évènement (c.-à-d. rechute ou progression de l'hémopathie maligne sous-jacente [n = 3], décès [n = 22], ajout d'un nouveau traitement à action générale contre la GVH aigüe [n = 28] ou signes ou symptômes de GVH chronique [n = 7]). La SSE médiane est de 85,0 jours (IC à 95 % de 42,0 à 158,0).

Dans l'essai REACH 2, le TRG au jour 28 n'est évalué qu'au moment de l'analyse principale et n'est pas réévalué au moment de l'analyse secondaire ni au moment de l'analyse finale. Au moment de l'analyse principale, l'essai REACH 2 avait atteint son objectif principal. La proportion de patients ayant obtenu une réponse globale au jour 28 est de 62,3 % (N = 96) (IC à 95 % de 54,2 à 70,0) dans le groupe du ruxolitinib et de 39,4 % (N = 61) (IC à 95 % de 31,6 à 47,5) dans le groupe du MTE, le rapport de cotes stratifié étant de 2,64 (IC à 95 % de 1,65 à 4,22). La proportion de patients ayant obtenu une RC et une RP est respectivement de 34,4 % (N = 53) et de 27,9 % (N = 43) dans le groupe du ruxolitinib et de 19,4 % (N = 30) et de 20,0 % (N = 31) dans le groupe du MTE. L'essai REACH 1 atteint le seuil prédéterminé d'un critère d'évaluation positif (limite inférieure de l'IC à 95 % supérieure à 40 % pour le TRG au jour 28). La proportion de patients ayant obtenu une réponse globale au jour 28 est de 56,3 % (N = 40) (IC à 95 % de 44,0 à 68,1). Au total, 19 patients (26,8 %) ont obtenu une RC, 6 patients (8,5 %) une très bonne réponse partielle (TBRP) et 15 patients (21,1 %) une RP.

Dans l'essai REACH 2, le TRG durable au jour 56 n'est évalué qu'au moment de l'analyse principale et n'est pas réévalué au moment de l'analyse secondaire ni au moment de l'analyse finale. Au moment de l'analyse principale, la proportion de patients ayant obtenu un TRG durable au jour 56 est de 39,6 % (N = 61) dans le groupe du ruxolitinib et de 21,9 % (N = 34) dans celui du MTE, le rapport de cotes stratifié étant de 2,38 (IC à 95 % de 1,43 à 3,94) à l'avantage du groupe du ruxolitinib. Le TRG durable au jour 56 n'est pas évalué dans l'essai REACH 1.

Au moment de l'analyse principale de l'essai REACH 2, parmi les patients ayant obtenu une RC ou une RP au jour 28 ou avant, la durée de la réponse médiane est de 168 jours (étendue de 22 à 423 jours) dans le groupe du ruxolitinib et de 101 jours (étendue de 10 à 289 jours) dans le groupe du MTE. Les résultats relatifs à la durée de la réponse au moment de l'analyse

secondaire et au moment de l'analyse finale sont cohérents avec ceux de l'analyse principale. Dans l'essai REACH 1, la durée de la réponse médiane chez les patients qui ont obtenu une réponse à n'importe quel moment est de 345,0 jours (IC à 95 % de 154,0 à impossible à évaluer), le suivi médian étant de 128,5 jours (étendue de 3 à 805 jours). La probabilité d'une durée de réponse sans événement de 6 mois chez les patients ayant répondu au traitement (c.-à-d. RP, TBRP ou RC) à n'importe quel moment est de 62,1 % (IC à 95 % de 45,8 à 74,8).

Dans l'essai REACH 2, la MRG n'est évaluée qu'au moment de l'analyse principale et n'est pas réévaluée au moment de l'analyse secondaire ni au moment de l'analyse finale. Au moment de l'analyse principale, la proportion de patients ayant obtenu une MRG au jour 28 est de 81,8 % (IC à 95 % de 74,8 à 87,6) dans le groupe du ruxolitinib et de 60,6 % (IC à 95 % de 52,5 à 68,4) dans celui du MTE, le rapport de cotes étant de 3,07 (IC à 95 % de 1,80 à 5,25). Dans l'essai REACH 1, la proportion de patients ayant obtenu une MRG à n'importe quel moment est de 76,1 % (IC à 95 % de 64,5 à 85,4).

Au moment de l'analyse principale de l'essai REACH 2, une proportion plus élevée de patients ont diminué progressivement la dose de corticostéroïdes dans le groupe du ruxolitinib (21,4 %; IC à 95 % de 15,2 à 28,8) que dans celui du MTE (14,8 %; IC à 95 % de 9,6 à 21,4). La proportion de patients qui sont parvenus à une intensité de dose relative de 50 % ou moins est de 29,2 % dans le groupe du ruxolitinib et de 24,5 % dans le groupe du MTE et la proportion de patients qui sont parvenus à une intensité de dose relative supérieure à 50 % est de 68,8 % dans le groupe du ruxolitinib et de 74,8 % dans le groupe du MTE. Les résultats relatifs à la dose cumulative de stéroïdes jusqu'au jour 56 au moment de l'analyse secondaire et au moment de l'analyse finale sont cohérents en général avec ceux obtenus au moment de l'analyse principale de l'essai REACH 2. Dans l'essai REACH 1, la proportion de patients recevant encore le ruxolitinib et qui ont diminué progressivement (c.-à-d. arrêté) la prise de corticostéroïdes est de 6,9 % au jour 56; cette proportion atteint 34,8 % au jour 100 et 61,1 % au jour 180. La proportion de patients ayant obtenu une diminution d'au moins 50 % de la dose de corticostéroïdes par rapport au jour 1 (ou au jour 2) continue d'augmenter, passant de 23,2 % au jour 14 à 55,8 % au jour 28 et à 100,0 % au jour 100.

Innocuité

Dans l'essai REACH 2, les différences entre les données sur les effets néfastes présentées aux moments de l'analyse principale, de l'analyse secondaire et de l'analyse finale sont minimales. La revue de l'ACMTS présente les données sur les effets néfastes correspondant au moment de l'analyse secondaire (6 janvier 2020). L'essai REACH 1 présente des données sur les effets néfastes au moment de l'analyse finale (5 juin 2019).

Dans l'essai REACH 2, au moment de l'analyse secondaire, le pourcentage de patients ayant signalé au moins un EIAT est de 99,3 % dans le groupe du ruxolitinib et de 98,7 % dans celui du MTE. Les EIAT survenus le plus souvent dans les groupes du ruxolitinib et du MTE sont l'anémie (40,1 % contre 32 %), la thrombopénie (36,8 % contre 20,7 %), la cytomégalovirose (30,9 % contre 26,7 %), la neutropénie (24,3 % contre 14,7 %) et l'œdème périphérique (24,3 % contre 21,3 %). Dans l'essai REACH 1, au moment de l'analyse finale, tous les patients ont connu au moins un EIAT (100,0 %). Les EIAT survenus le plus souvent sont semblables entre les essais REACH 1 et REACH 2 et comprennent l'anémie (64,8 %), la thrombopénie (62,0 %), l'hypokaliémie (49,3 %), la neutropénie (47,9 %) et l'œdème périphérique (46,5 %).

Dans l'essai REACH 2, le pourcentage de patients ayant connu au moins un EIAT de grade 3 ou plus est de 91,4 % dans le groupe du ruxolitinib et de 87,3 % dans celui du MTE. Les EIAT de grade 3 ou plus survenus le plus souvent dans les groupes du ruxolitinib et du MTE

sont l'anémie (35,5 % contre 24,0 %), la thrombopénie (33,6 % contre 16,7 %), la neutropénie (21,7 % contre 12,0 %), la diminution de la numération plaquettaire (17,8 % contre 15,3 %) et la diminution de la leucocytémie (13,2 % contre 8,7 %). Dans l'essai REACH 1 des EIAT de grade 3 ou plus sont survenus chez 97,2 % des patients. Les EIAT de grade 3 ou plus survenus le plus souvent sont semblables entre les deux essais et comprennent la thrombopénie (53,5 %), l'anémie (50,7 %), la neutropénie (42,3 %) et l'hyperglycémie (19,7 %).

Dans l'essai REACH 2, le pourcentage de patients ayant connu au moins un EIAT grave est de 66,4 % dans le groupe du ruxolitinib comparativement à 53,3 % dans celui du MTE. Les EIAT graves survenus le plus souvent sont la sepsie (7,9 % contre 7,3 %), la pyrexie (6,6 % contre 4,0 %), le choc septique (6,6 % contre 5,3 %) et la diarrhée (5,3 % contre 2,0 %). Dans l'essai REACH 1, le pourcentage de patients ayant connu des EIAT graves est de 83,1 %. Les EIAT graves survenus le plus souvent sont semblables entre les deux essais et comprennent la sepsie (12,7 %), la pyrexie (11,3 %), l'insuffisance respiratoire (11,3 %) et l'infection pulmonaire (7,0 %).

Dans l'essai REACH 2, le pourcentage de patients ayant abandonné le traitement pour cause d'EIAT est de 27,0 % dans le groupe du ruxolitinib comparativement à 9,3 % dans celui du MTE. Les EIAT mentionnés le plus souvent comme ayant mené à l'abandon du traitement dans le groupe du ruxolitinib sont la neutropénie (n = 4; 2,6 %), la sepsie (n = 4; 2,6 %), l'anémie (n = 3; 2,0 %) et la thrombopénie (n = 3; 2,0 %). Dans le groupe du MTE, les EIAT ayant mené à l'abandon du traitement sont la sepsie (n = 1; 0,7 %), l'anémie (n = 1; 0,7 %), la thrombopénie (n = 1; 0,7 %) et la diminution de la numération plaquettaire (n = 1; 0,7 %). Dans l'essai REACH 1, des EIAT ont entraîné l'abandon du traitement par le ruxolitinib chez 32,4 % des patients. Les EIAT ayant entraîné l'abandon du traitement par le ruxolitinib survenus le plus souvent sont la sepsie (5,6 %), l'insuffisance rénale aiguë (2,8 %) et l'insuffisance respiratoire (2,8 %).

Dans l'essai REACH 2, 28,3 % des patients du groupe du ruxolitinib sont décédés au cours du traitement comparativement à 24,0 % des patients du groupe du MTE. La cause du décès est le plus souvent l'indication de l'essai, soit la GVH aiguë (y compris les complications liées à la GVH aiguë), à l'origine du décès de 21 patients (13,8 %) du groupe du ruxolitinib et de 21 patients (14,0 %) du groupe du MTE. Dans l'essai REACH 1, 35,2 % (n = 25) des patients sont décédés pendant le traitement par le ruxolitinib ou dans les 30 jours suivant l'administration de la dernière dose. La cause la plus fréquente de décès est « autre » (25,4 %; n = 18) et comprend la GVH sous-jacente, la défaillance multiviscérale, l'arrêt de l'activité électrique sans pouls et l'insuffisance respiratoire; bon nombre de ces cas sont comptabilisés comme des EIAT mortels.

Dans l'essai REACH 2, des infections graves sont survenues chez 38,2 % des patients du groupe du ruxolitinib et chez 30,0 % de ceux du groupe du MTE, et des infections graves de grade 3 ou plus sont survenues chez 38,2 % des patients du groupe du ruxolitinib et chez 28,7 % de ceux du groupe du MTE. Au moins une infection, tous grades confondus, est survenue chez 80,9 % des patients du groupe du ruxolitinib et chez 69,3 % des patients du groupe du MTE. Dans l'essai REACH 1, 58 patients (81,7 %) au total ont connu au moins une infection ou infestation, de ce nombre, 36 patients ont connu des infections ou infestations graves.

Dans l'essai REACH 2, un patient de chaque groupe de traitement a connu une bradycardie tous grades confondus. Aucun patient n'a subi une bradycardie de grade 3 ou plus. Dans

l'essai REACH 1, deux patients ont connu une bradycardie tous grades confondus. Un patient a subi une bradycardie de grade 3 ou plus.

Les cytopénies tous grades confondus survenues au cours de l'essai REACH 2 sont l'anémie (chez 40,8 % des patients du groupe du ruxolitinib contre 34,0 % de ceux du groupe du MTE), la thrombopénie (56,6 % contre 36,7 %), la leucopénie (46,7 % contre 32,0 %) et autres cytopénies (8,6 % contre 6,0 %). Les cytopénies de grade 3 ou plus présentant un intérêt particulier sont l'anémie (36,2 % contre 25,3 %), la thrombopénie (50,7 % contre 32,0 %), la leucopénie (42,8 % contre 27,3 %) et autres cytopénies (5,9 % contre 4,7 %). Les cytopénies tous grades confondus survenues au cours de l'essai REACH 1 sont l'anémie (64,8 %), la neutropénie (47,9 %) et la thrombopénie (62,0 %). Les cytopénies de grade 3 ou plus qui sont survenues comprennent l'anémie (50,7 %), la neutropénie (42,2 %) et la thrombopénie (53,5 %).

Dans l'essai REACH 2, des anomalies lipidiques tous grades confondus sont survenues chez 9,9 % des patients du groupe du ruxolitinib et chez 7,3 % de ceux du groupe du MTE. Des anomalies lipidiques de grade 3 ou plus sont survenues chez 3,9 % des patients du groupe du ruxolitinib et chez 2,7 % de ceux du groupe du MTE. L'essai REACH 1 ne mentionne pas les anomalies lipidiques.

Dans l'essai REACH 2, le profil d'innocuité chez les neuf adolescents est semblable à celui de l'ensemble de la population d'évaluation de l'innocuité. L'essai REACH 1 ne compte aucun adolescent.

Évaluation critique

Essai REACH 1

À la demande d'éclaircissements concernant le nombre de patients de l'essai REACH 1 qui ont obtenu une « réponse insuffisante aux corticostéroïdes », une « réponse insuffisante à d'autres traitements à action générale » ou « une réponse insuffisante aux corticostéroïdes et à d'autres traitements à action générale », le promoteur répond que 42 patients ne sont réfractaires qu'aux stéroïdes et que 29 patients sont réfractaires aux stéroïdes et à un autre traitement à action générale (l'essai REACH 1 permet l'administration d'un autre traitement à action générale en plus de celui par les corticostéroïdes [avec ou sans inhibiteur de la calcineurine] contre la GVH aiguë). On ignore si les patients qui sont réfractaires à un seul traitement obtiendraient une réponse différente au traitement par le ruxolitinib que ceux qui sont réfractaires à de multiples traitements. D'après les cliniciens experts consultés par l'ACMTS, la différence entre les patients ayant une réponse insuffisante aux corticostéroïdes seuls ou à des traitements multiples ne devrait pas avoir de répercussion sur l'effet du traitement par le ruxolitinib.

Les essais cliniques de phase II, randomisés ou non, visent à étayer l'innocuité du nouveau médicament à l'étude et à voir si son effet estimé est suffisamment important pour justifier la tenue d'essais cliniques de phase III. Les essais de phase II ne permettent pas de prédire avec précision l'efficacité et l'innocuité des traitements. Il existe de nombreux exemples d'essais de phase III dont les résultats n'appuient pas les résultats des essais de phase II. L'interprétation des critères d'évaluation reposant sur le délai avant la survenue d'un événement comme la SG est limitée dans les essais à un seul groupe de traitement. Le devis non randomisé complique l'interprétation des événements liés à la SG attribuables au ruxolitinib, puisque tous les patients reçoivent le même traitement. Le devis non comparatif de l'essai REACH 1 exclut la possibilité d'évaluer le bénéfice thérapeutique ou l'innocuité du ruxolitinib par rapport à ceux des autres traitements offerts actuellement dans la pratique

clinique au Canada. Tous les patients de l'essai REACH 1 reçoivent au moins un traitement concomitant. Par exemple, 88,7 % des patients reçoivent un inhibiteur de la calcineurine et 45,1 % des glucocorticoïdes. En raison du devis non comparatif de l'essai REACH 1, on ne peut déterminer l'effet des traitements concomitants sur l'ensemble des critères d'évaluation de l'essai. Des critères d'évaluations tels que la réponse au traitement, la durabilité de la réponse et la survie peuvent être influencés par la prise concomitante de stéroïdes ou d'autres médicaments. L'essai REACH 1 est mené en mode ouvert; ainsi, le chercheur et les participants à l'essai savent quel traitement est administré, ce qui augmente le risque de biais de l'observateur et de biais de mesure. Il est donc possible que les résultats soient biaisés à l'avantage du ruxolitinib si l'évaluateur (chercheur ou patient) croit que le médicament à l'étude est susceptible de procurer un bénéfice. De plus, il est reconnu que la complexité sous-jacente de la GVH aigüe et sa présentation non spécifique constituent des difficultés importantes pour l'élaboration et l'analyse des essais cliniques dans le cadre actuel, et qu'elle pourrait contribuer à une variabilité de l'évaluation des réponses selon la subjectivité des médecins. Afin de limiter les répercussions de ces biais, les chercheurs ont utilisé des critères normalisés (utilisation des critères normalisés du NIH [Harris et coll., 2016] pour évaluer la GVH aigüe et les réponses pour). Aucune analyse en bonne et due forme de la signification statistique et des hypothèses n'a été réalisée, on ne rapporte donc aucune valeur de P. L'ampleur de l'effet du traitement est exprimée sous forme d'estimations ponctuelles avec IC à 95 %. L'essai REACH 1 n'a recueilli aucune donnée sur les résultats rapportés par les patients. Les observations des groupes de défense des intérêts des patients et des groupes de cliniciens, de même que les commentaires des cliniciens experts consultés par l'ACMTS, mentionnent tous que l'amélioration de la QVLS et la diminution de la gravité des symptômes de la GVH aigüe sont des objectifs thérapeutiques importants chez la population visée par la demande. La GVH aigüe se révèle la principale cause de morbidité à la suite d'une allogreffe de cellules souches, présentant une multitude de symptômes à divers degrés de gravité.

Essai REACH 2

L'essai REACH 2 est mené en mode ouvert; ainsi, le chercheur et les participants à l'essai savent quel traitement est administré, ce qui augmente le risque de biais de l'observateur et de biais de mesure. Il est donc possible que les résultats soient biaisés à l'avantage du ruxolitinib si l'évaluateur (chercheur ou patient) croit que le médicament à l'étude est susceptible de procurer un bénéfice. Les résultats subjectifs (résultats néfastes et résultats rapportés par les patients, notamment) risquent particulièrement d'être biaisés à cause du mode ouvert de l'essai. De plus, il est reconnu que la complexité sous-jacente et la présentation non spécifique de la GVH aigüe constituent des difficultés importantes pour l'élaboration et l'analyse des essais cliniques dans le cadre actuel, et qu'elle pourrait contribuer à une variabilité de l'évaluation des réponses selon la subjectivité des médecins.

Afin de limiter les répercussions de ces biais, les chercheurs ont utilisé des critères normalisés (utilisation des critères normalisés du NIH [Harris et coll., 2016] pour évaluer la GVH aigüe et les réponses). Dans l'ensemble, l'ampleur et le sens de ces biais demeurent flous. Selon les cliniciens experts consultés par l'ACMTS, bien que l'on remarque des déséquilibres dans certaines caractéristiques de départ (p. ex., traitement antérieur par des stéroïdes en combinaison avec un inhibiteur de la calcineurine et une prophylaxie contre la GVH aigüe; atteinte de la peau, du foie et du tractus gastro-intestinal supérieur et inférieur; temps écoulé entre le diagnostic de la maladie sous-jacente et la greffe; temps écoulé entre le diagnostic de la maladie sous-jacente et la consultation de sélection), il est peu probable qu'ils influencent les résultats cliniques. Les patients du groupe du MTE qui connaissent une progression de la maladie, une réponse inégale ou une absence de réponse au traitement

peuvent ajouter ou amorcer un nouveau traitement à action générale jusqu'au jour 28 sans devoir abandonner l'essai; toutefois, on considère qu'il s'agit d'un échec du MTE initial. Selon les cliniciens experts consultés par l'ACMTS, en cas de GVH aigüe, il est courant d'effectuer des changements de traitements à action générale ou d'ajouter de tels traitements dans la pratique clinique actuelle. Les cliniciens estiment que les changements apportés aux traitements des patients du groupe MTE jusqu'au jour 28 risquent peu d'avoir une influence sur les résultats de SG, puisque l'efficacité et les réponses obtenues des différents MTE sont comparables. Le changement de traitement à action générale ou l'ajout d'un tel traitement est considéré comme un échec du traitement et n'a donc aucune répercussion sur le TRG au jour 28 ni sur les résultats relatifs à la SSE. Le passage de certains patients du groupe du MTE à celui du ruxolitinib après 28 jours peut avoir biaisé les résultats sur la SG et sur la survie sans évènement. Les patients du groupe du MTE peuvent passer au groupe du ruxolitinib s'ils n'ont pas atteint le critère d'évaluation principal (RC ou RP au jour 28), si, plus tard, ils ne répondent plus au traitement et s'ils satisfont les critères relatifs à une progression de la maladie, à une réponse inégale ou à une absence de réponse nécessitant un autre traitement immunosuppresseur à action générale. En tout, 49 patients du groupe du MTE sont passés au groupe du ruxolitinib. Le passage des patients au groupe du ruxolitinib peut avoir prolongé la survie au-delà de ce qui se serait produit si ces patients n'avaient reçu que leur traitement assigné au début de l'essai. Étant donné la courte période de suivi, la capacité d'interpréter les résultats sur la SG demeure limitée. Au cours de la phase de traitement randomisée (période allant du jour 1 à la semaine 24 ou à la fin du traitement), la durée médiane du traitement par le ruxolitinib est près de deux fois plus longue que celle du traitement par le MTE : 82,5 jours (étendue de 8 à 396 jours) pour le ruxolitinib et 45,5 jours (étendue de 2 à 218 jours) pour le MTE. Une comparaison de l'innocuité entre les groupes de l'essai au cours de cette période peut avoir été biaisée au détriment du groupe du ruxolitinib. De plus, le choix du MTE par le chercheur peut avoir influencé le profil d'innocuité pour le groupe du MTE, car le profil de toxicité est différent d'un MTE à l'autre. L'interprétation des résultats aux questionnaires EQ-5D-5L et FACT-BMT (c.-à-d. la capacité d'évaluer les tendances au fil du temps et de faire des comparaisons entre les groupes de traitement) est limitée par la baisse importante du nombre de patients pouvant fournir une évaluation au fil du temps.

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

Comparaisons indirectes

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

Autres données probantes pertinentes

Parmi les autres données probantes pertinentes, on compte :

- une autre étude pertinente (Moiseev et coll., 2020), comprise dans le dossier soumis à l'ACMTS par le promoteur, fournissant des conclusions sur l'emploi du ruxolitinib chez les adultes et les enfants atteints de GVH aigüe réfractaire aux stéroïdes;

- des analyses à postériori de l'essai REACH 2, qui ont été utilisées dans le modèle pharmacoéconomique soumis.

Étude de Moiseev et coll. (2020)

Description de l'étude

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

Efficacité

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

Innocuité

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

Évaluation critique

L'interprétation des résultats de l'étude est limitée par son caractère observationnel et son devis à un seul groupe. En raison du manque de groupe de référence et de l'absence d'insu, il est difficile de déterminer l'efficacité du traitement d'après les résultats de l'étude. La taille relativement petite de l'échantillon de patients atteints de GVH aiguë (N = 32) limite la généralisabilité des résultats obtenus. De plus, comme l'étude a été menée en Russie, la généralisabilité de ses résultats au contexte canadien pourrait être limitée.

Pertinence pour l'examen de l'ACMTS

Lors de l'essai REACH de phase III, le nombre de patients de 12 à 18 ans représente une petite proportion de l'échantillon à l'étude (3,6 %). Lors de l'étude de Moiseev et coll. (2020), les jeunes de moins de 18 ans représentent environ la moitié de l'échantillon à l'étude. Par conséquent, cette étude complémentaire ajoute des données probantes sur l'emploi du ruxolitinib chez les patients de moins de 18 ans.

Analyses à postériori de l'essai REACH 2

Plusieurs analyses à postériori ont été menées sur l'essai REACH 2; les résultats de ces analyses ont été utilisés dans le modèle pharmacoéconomique soumis. Un résumé général des méthodes et résultats des analyses à postériori a été fourni par le promoteur. Ces analyses portent notamment sur la SG selon la réponse, la durée de la réponse selon la réponse au jour 28, la durée du traitement selon la réponse au jour 28, la durée du traitement selon le MTE initial, la durée du traitement après la répartition aléatoire et l'utilisation des ressources selon le groupe de traitement pour la première hospitalisation et selon la réponse au jour 28 pour les réadmissions. L'équipe d'examen de l'ACMTS n'a pas été en mesure d'effectuer une évaluation rigoureuse de la mise en œuvre et des résultats des analyses à postériori, puisque le promoteur n'a fourni qu'un résumé général des méthodes employées. Dans l'ensemble, l'équipe méthodologique de l'ACMTS considère que les résultats des analyses à postériori sont exploratoires et ne peuvent que servir à générer des hypothèses. En raison de l'absence d'analyses statistiques d'inférence en bonne et due forme, la capacité d'interprétation des résultats de telles analyses est fortement limitée.

Données probantes économiques

Tableau 3 : Cout et rapport cout/efficacité

Aspect	Description
Type d'évaluation économique	Analyse cout/utilité Modèle semi-markovien
Population cible	Patients âgés de 12 ans et plus atteints d'une GVH aigüe réfractaire aux stéroïdes
Traitement	Ruxolitinib
Prix indiqué	Ruxolitinib Comprimé de 5 mg : 86,6275 \$ Comprimé de 10 mg : 87,3775 \$ Comprimé de 15 mg : 87,5775 \$ Comprimé de 20 mg : 87,6375 \$
Cout du traitement	Au prix indiqué par le promoteur de 87,3775 \$ le comprimé de 10 mg, le cout d'une année complète de traitement par le ruxolitinib serait de 63 786 \$.
Comparateurs	MTE, soit GAT, PEC, méthotrexate, mofétilmycophénolate, sirolimus, étanercept et infliximab
Perspective	Payeur de soins de santé financé par les fonds publics au Canada
Critères d'évaluation	AVAQ, AV
Horizon temporel	Vie entière (15 ans)
Principale source de donnée	ECR multicentrique de phase III REACH 2 mené en mode ouvert et comparant l'efficacité et l'innocuité du ruxolitinib par voie orale et du MTE au choix du chercheur chez des patients de 12 ans et plus atteints de GVH aigüe réfractaire aux stéroïdes à la suite d'une allogreffe de cellules souches.

Aspect	Description
Principales limites	<ul style="list-style-type: none"> • La majorité des paramètres utilisés dans le modèle sont issus de l'analyse à postériori des résultats de l'essai REACH 2 effectuée par le promoteur (qui permet d'obtenir des résultats stratifiés selon la réponse au jour 28). Comme les résultats des analyses à postériori ne servent qu'à générer des hypothèses, à l'issue de son examen clinique, l'ACMTS conclut que ces résultats sont incertains en raison de plusieurs limites. • Le promoteur n'a envisagé qu'un seul sens d'évolution de l'état de santé des répondants, sans tenir compte de leur état de santé sous-jacent à la GVH aigüe réfractaire aux stéroïdes dans le modèle (notamment de paramètres jugés importants par les patients et les cliniciens) ou de l'évolution naturelle de la maladie. Par conséquent, la structure du modèle ne permet pas de refléter efficacement l'état de santé. • La population modélisée ne concorde pas exactement avec celle de l'indication proposée à Santé Canada, et la demande de remboursement du promoteur ne concorde pas avec les données probantes disponibles. Le modèle est propre à la GVH aigüe; par conséquent, sur la base des données probantes soumises concernant une population réfractaire aux stéroïdes, on ne connaît pas le rapport cout/efficacité chez les patients atteints de GVH chronique, chez les sous-groupes de patients atteints de GVH aigüe et chez ceux ayant une réponse insuffisante aux traitements à action générale. • L'approche du promoteur pour modéliser la SG ne concorde pas avec l'essai REACH 2, car elle repose sur la réponse au jour 28, non sur le groupe de traitement, et sur l'analyse à postériori incertaine du promoteur. • Pour indiquer les doses du MTE et du ruxolitinib, le promoteur s'est appuyé sur son analyse à postériori de l'essai REACH 2, qui n'a pas pu être validée par l'ACMTS. Certaines doses du MTE utilisées dans le modèle ne correspondent pas aux études cliniques publiées sur les produits en question. • Selon les régions et les cliniciens, il existe une grande variation de distribution des traitements utilisés à titre de MTE. Cela ajoute de l'incertitude, puisque les différentes distributions de traitements font changer le cout du MTE, et donc le rapport cout/efficacité. • L'intégration de traitements subséquents chez les patients qui ne répondent pas au ruxolitinib n'est pas bien effectuée par le promoteur. En effet, il ne fait qu'ajouter des couts de traitement appliqués jusqu'au décès et ne considère aucun bénéfice clinique potentiel (c.-à-d. ne permet pas le passage des patients ne répondant pas au traitement par le ruxolitinib à un groupe répondant à un traitement ultérieur, ce que les experts jugent inapproprié).
Résultats de la réanalyse de l'ACMTS	<ul style="list-style-type: none"> • En raison de l'incertitude importante qui entoure les données cliniques issues de l'analyse à postériori de l'essai REACH 2 effectuée par le promoteur et du caractère inapproprié de la structure du modèle, l'ACMTS n'a pas été en mesure de déterminer un scénario de référence pour son analyse. Une réanalyse exploratoire a donc été effectuée à partir d'hypothèses plus pertinentes, mais l'ACMTS estime que l'ampleur du bénéfice clinique estimé du ruxolitinib pourrait encore être surestimée. • L'ACMTS a effectué de nouvelles analyses exploratoires pour pallier les limites liées au fait que le modèle ne reflète pas les critères d'évaluation à long terme de la GVH aigüe réfractaire aux stéroïdes et à l'incertitude en matière d'efficacité à long terme en adoptant une approche pour modéliser la SG qui concorde avec l'essai REACH 2 plutôt qu'avec l'analyse à postériori, en modifiant les doses du ruxolitinib et des MTE afin qu'elles correspondent à celles des publications portant sur ces produits, en modélisant la durée du traitement en fonction des courbes Kaplan-Meier des MTE et en ajustant la distribution des MTE par rapport aux attentes des cliniciens experts. • La réanalyse exploratoire de l'ACMTS porte à croire que le RCED du ruxolitinib par rapport au MTE est de 21 057 \$ l'AVAQ (AVAQ différentielles = 0,06; couts différentiels = 1 279 \$) sur un horizon temporel d'un an. Toutefois, à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée, le degré d'incertitude est élevé, la probabilité que le ruxolitinib soit rentable étant de 52 %. Dans des analyses qui réduisent le prix du ruxolitinib de 10 % et de 25 %, la probabilité que le ruxolitinib soit rentable passe respectivement à 57 % et à 62 %. Étant donné l'incertitude des résultats et la présence d'autres limites qui n'ont pu être palliées (p. ex., la structure incertaine du modèle du promoteur et les intrants provenant de l'analyse à postériori), des réductions de prix sont probablement nécessaires.

AV = années de vie; AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; GAT = globuline antithymocyte; GVH aigüe = maladie aigüe du greffon contre l'hôte; GVH chronique = maladie chronique du greffon contre l'hôte; MTE = meilleur traitement existant; PEC = photophérese extracorporelle; RCED = rapport cout/efficacité différentiel; SG = survie globale

Impact budgétaire

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

- il existe de l'incertitude quant à l'estimation de la taille de la population, puisque l'approche du promoteur repose fortement sur l'avis de cliniciens experts; de plus, la proportion de patients admissibles à un remboursement par les régimes d'assurance médicaments publics selon l'estimation du promoteur sous-estime la taille du marché, et donc l'impact budgétaire;
- on note une incertitude sur la part de marché du ruxolitinib et des produits de comparaison;
- il existe une incertitude sur la posologie, la durée et le coût des traitements de comparaison.

Dans sa réanalyse, l'ACMTS a adopté le point de vue des régimes d'assurance médicaments publics (sauf pour le coût du traitement par la PEC), modifié la part de marché du ruxolitinib et celle des produits de comparaison reposant sur l'avis de cliniciens experts et modifié les posologies de l'étanercept, de l'infliximab, du mofétilmycophénolate et du sirolimus pour les faire correspondre aux données publiées.

D'après la réanalyse de l'ACMTS, le remboursement du ruxolitinib par les régimes publics d'assurance médicaments pourrait entraîner un impact budgétaire de 419 840 \$ la première année, de 483 866 \$ la deuxième année et de 508 562 \$ la troisième année, pour un impact total sur trois ans de 1 412 268 \$. L'estimation de l'impact budgétaire dépend de la proportion de patients atteints de GVH aigüe qui sont réfractaires aux stéroïdes.

Comité canadien d'expertise sur les médicaments

Membres du Comité

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

Date de la réunion (premier examen) : Le 27 avril 2022

Absences : Aucune.

Conflits d'intérêts : Aucun.

Date de la réunion (reconsidération) : Le 27 juillet 2022

Absences : Un membre est absent.

Conflits d'intérêts : Aucun.