

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Maribavir (Livtencity)

Indication : Dans le traitement de l'infection ou de la maladie à cytomégalovirus (CMV) après une greffe, réfractaire (avec ou sans gène de résistance) à un ou plusieurs traitements antiviraux antérieurs, chez l'adulte.

Promoteur : Takeda Canada

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions.

ISSN : 2563-6596

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement de Livtency?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Livtency dans le traitement de l'infection ou de la maladie à cytomégalovirus (CMV) après une greffe, réfractaire (avec ou sans gène de résistance) à un ou plusieurs traitements antiviraux antérieurs, chez l'adulte, sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Livtency ne doit être remboursé que chez le patient adulte atteint d'infection à CMV réfractaire (avec ou sans gène de résistance) à un ou plusieurs antiviraux parmi les suivants : valganciclovir, ganciclovir, foscarnet ou cidofovir.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Livtency ne doit être remboursé que s'il est prescrit par un clinicien possédant une expérience et une expertise de la médecine de transplantation, des maladies infectieuses liées aux greffes et des maladies infectieuses, et si son coût est réduit.

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

- Les données probantes tirées d'un essai clinique montrent que chez les patients atteints d'une infection à CMV réfractaire, avec ou sans gène de résistance aux médicaments antiviraux, le traitement par Livtency permet d'éliminer le virus de la circulation sanguine chez un plus grand nombre de patients que d'autres antiviraux, tout en maîtrisant les symptômes de l'infection, et ce, de façon durable.
- Livtency répond à certains des besoins mentionnés par les patients, à savoir une option de traitement plus efficace pour maîtriser l'infection et les symptômes.
- D'après l'évaluation menée par l'ACMTS sur les données d'économie de la santé, Livtency ne représente pas une bonne valeur pour le système de santé au prix courant accessible au public; son prix doit donc être réduit.
- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, Livtency devrait coûter aux régimes publics d'assurance médicaments environ 30 millions de dollars sur les trois prochaines années.

Autres renseignements

Qu'est-ce qu'une infection à cytomégalovirus?

L'infection à CMV est une infection courante causée par un virus de la famille des herpèsvirus. La plupart des personnes infectées ne ressentent pas de symptômes. Le virus peut toutefois causer des complications graves chez les personnes immunodéprimées, comme les receveurs d'une greffe. Parmi les complications graves, notons l'infection de certains organes (p. ex. foie, poumon, tube digestif) et le rejet du greffon. La prévalence de l'infection à CMV après une greffe au Canada est inconnue. En Europe et aux États-Unis, on estime que l'infection à CMV réfractaire touche entre 19 % et 21 % des receveurs d'une greffe d'organe solide et entre 9 % et 47 % des receveurs d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH).

Besoins non comblés en contexte d'infection à cytomégalovirus

Les traitements antiviraux actuellement offerts sont souvent associés à de graves effets secondaires, et lorsqu'ils sont inefficaces (c.-à-d. en cas d'infection réfractaire) ou lorsque l'infection devient résistante à ces traitements, les options thérapeutiques sont limitées.

Combien coute Livtency?

On s'attend à ce que le traitement par Livtency coute environ 58 128 \$ par patient pour un traitement de 7,5 semaines.

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de rembourser le maribavir dans le traitement de l'infection ou de la maladie à cytomégalovirus (CMV) après une greffe, réfractaire (avec ou sans gène de résistance) à un ou plusieurs traitements antiviraux antérieurs, chez l'adulte, sous réserve des conditions énumérées au tableau 1.

Justification

Les données issues d'un essai ouvert de phase III, à répartition aléatoire et à deux groupes (SOLSTICE, N = 352) montrent que le traitement par le maribavir permet une clairance plus efficace du CMV dans le sang et une maîtrise des symptômes, ainsi que le maintien de ces effets, par rapport au traitement anti-CMV assigné par le chercheur chez des receveurs de greffe d'organe solide ou de greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) atteints d'infection à CMV réfractaire, avec ou sans gène de résistance. Les données de l'essai SOLSTICE indiquent que, par rapport au traitement assigné par le chercheur (c'est-à-dire une monothérapie ou une bithérapie avec du ganciclovir, du foscarnet, du cidofovir par voie intraveineuse [IV], ou du valganciclovir par voie orale), un traitement de 8 semaines par le maribavir entraîne une diminution statistiquement significative et cliniquement importante de la virémie à CMV confirmée à la fin de la semaine 8 (55,7 % contre 23,9 %; différence ajustée de 32,8 %; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 22,80 à 42,74; $p < 0,001$). Le maribavir entraîne une meilleure clairance virale confirmée et une meilleure maîtrise des symptômes à la fin de la semaine 8, mais également le maintien de ces effets jusqu'à la semaine 16 (8 semaines après la phase de traitement; 18,7 % contre 10,3 %; différence ajustée de 9,5 %; IC à 95 % de 2,02 % à 16,88 %; $p = 0,013$).

Les patients mentionnent le besoin de traitements efficaces qui améliorent les résultats et la qualité de vie liée à la santé (QVLS), réduisent la mortalité, atténuent les symptômes, ont moins d'effets secondaires ou ont des effets secondaires moins graves et permettent d'éviter les hospitalisations. Le CCEM conclut que le traitement par le maribavir répond à certains de ces besoins, car dans l'étude SOLSTICE, les patients traités par le maribavir ont été moins nombreux que ceux ayant reçu le traitement assigné par le chercheur à arrêter le traitement en raison d'effets indésirables (EI). De plus, comme le maribavir est associé à de plus faibles taux d'effets toxiques hématologiques et rénaux, il peut combler un manque dans l'arsenal thérapeutique constitué d'autres médicaments associés à des effets toxiques connus qui en limitent l'utilisation. Cependant, les avantages comparatifs potentiels du maribavir sur le plan de l'innocuité n'ont pas été établis. Les patients soulignent le besoin de disposer d'un plus grand nombre de traitements faciles à administrer, un besoin auquel répond le maribavir du fait de sa formulation orale.

Si l'on se fie au prix fourni par le promoteur pour le maribavir et aux prix courants accessibles au public pour le coût de tous les autres médicaments, le rapport coût/efficacité différentiel (RCED) du maribavir est de 403 089 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) par rapport au traitement comparateur assigné par le chercheur (bithérapie de ganciclovir, de valganciclovir, de foscarnet ou de cidofovir). À cette valeur de RCED et pour un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ, le maribavir n'est pas considéré comme un traitement rentable chez l'adulte atteint d'une infection ou d'une maladie à CMV réfractaire (avec ou sans gène de résistance) à un ou plusieurs traitements antiviraux antérieurs, après une greffe d'organe solide ou de CSH. Une réduction du prix est nécessaire afin que le traitement soit considéré comme rentable à ce seuil.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Amorce du traitement		
1. Le traitement par le maribavir n'est remboursé que s'il est instauré chez l'adulte atteint d'une infection à CMV réfractaire (avec ou sans gène de résistance) à un ou plusieurs des médicaments antiviraux suivants : valganciclovir, ganciclovir, foscarnet ou cidofovir.	Les données probantes tirées de l'essai SOLSTICE montrent que le maribavir entraîne une diminution statistiquement et cliniquement significative de la virémie et de la maîtrise des symptômes chez les patients ayant déjà reçu des antiviraux. Les médicaments antiviraux énumérés dans la colonne de gauche sont utilisés au Canada dans le traitement de l'infection à CMV.	L'infection à CMV réfractaire (avec ou sans gène de résistance) est définie comme une augmentation ou un maintien de la virémie après un traitement d'au moins 2 semaines à une posologie adéquate.
Renouveau		
2. On peut autoriser le remboursement du maribavir pour traiter une récurrence d'infection à CMV après un traitement efficace par ce médicament.	Selon les cliniciens experts, en cas de récurrence d'infection à CMV nécessitant un nouveau traitement, il est probable qu'on prescrive le même traitement que pour l'infection initiale (c.-à-d. le maribavir à un patient qui l'a déjà reçu), sauf s'il n'y a pas répondu, auquel cas on aura recours à un antiviral différent.	—
Cessation		
3. Le traitement par le maribavir cesse dans l'une des situations suivantes : 3.1. charge virale du CMV inchangée ou en hausse après un traitement d'au moins 2 semaines par le maribavir; 3.2. présence confirmée d'une mutation génétique du CMV associée à une résistance au maribavir.	Les cliniciens experts indiquent que ces conditions de cessation du traitement constituent la norme de soins au Canada. Ils ajoutent que le traitement a une durée variable et qu'il est adapté à l'état du patient (p. ex. GVHD, effets toxiques).	—
Prescription		
4. Le maribavir est prescrit par un clinicien possédant une expérience et une expertise de la médecine de transplantation, des maladies infectieuses liées aux greffes ou des maladies infectieuses.	Cette condition vise à ce que le traitement soit prescrit seulement aux patients chez qui il est approprié et à ce que les événements indésirables soient pris en charge rapidement de façon optimale.	—
Prix		
5. Une réduction du prix.	Le maribavir a un RCED de 403 089 \$, par rapport au traitement assigné par le chercheur. Une réduction de prix d'au moins 4,5 % est nécessaire pour que le RCED passe sous la barre des 50 000 \$ l'AVAQ gagnée.	—

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; CMV = cytomégalo­virus; GVHD = maladie du greffon contre l'hôte; RCED = rapport cout/efficacité différentiel

Points de discussion

- Les patients atteints d'infection ou de maladie à CMV réfractaire (avec ou sans gène de résistance) à un ou plusieurs traitements antiviraux antérieurs, après une greffe, ont besoin d'un traitement efficace. Les traitements actuels de l'infection à CMV ne permettent pas d'éradiquer complètement le virus chez tous les patients, sont associés à de graves effets indésirables ou à l'apparition d'une résistance, et doivent parfois être administrés à l'hôpital ou dans une clinique, obligeant le patient à se déplacer.
- Les résultats de l'étude SOLSTICE indiquent que le maribavir est plus efficace que les traitements assignés par le chercheur (traitements actuels) pour obtenir une clairance de la virémie à CMV et maîtriser les symptômes. Cependant, le Comité ne peut tirer de conclusions concernant les effets du maribavir sur certains des résultats recherchés par les patients, comme la mortalité, la récurrence de l'infection à CMV, la QVLS et les hospitalisations. On ignore également si le médicament à l'étude présente un avantage comparatif sur le plan de l'innocuité par rapport aux traitements actuels.
- On note une incertitude quant à la généralisabilité des données probantes issues de l'essai SOLSTICE, en particulier en ce qui concerne la durée d'administration du maribavir et sa place dans le traitement. Dans la pratique clinique au Canada, la durée du traitement par le maribavir peut varier considérablement, et bien que les traitements antiviraux servant de comparateurs dans le cadre de l'essai s'emploient également dans la pratique clinique canadienne, leur répartition ou leur fréquence d'utilisation, au moins pour certains d'entre eux, diffère. Par ailleurs, les bienfaits du maribavir lorsqu'il est administré en combinaison avec d'autres antiviraux et les conséquences de l'apparition d'une résistance au traitement sont incertains.
- Le traitement par le maribavir est associé à un rapport cout/efficacité incertain, et pourrait ne pas s'avérer rentable dès lors que sa durée d'administration dépasse 8 semaines. De plus, l'emploi du maribavir dans le but d'éviter les couts associés à l'administration de médicaments intraveineux permettrait de réaliser des économies, mais l'ampleur de ces économies est difficile à établir surtout si l'administration du maribavir ne se fait pas en consultation externe. Compte tenu de l'absence de données sur l'efficacité comparative du maribavir et de chacun des médicaments antiviraux assignés par le chercheur, dont l'utilisation selon les cliniciens experts n'est pas représentative de la pratique canadienne, l'estimation du rapport cout/efficacité du traitement par le maribavir est très incertaine.

Contexte

Le maribavir (Livtency) est un comprimé à prise orale indiqué dans le traitement de l'infection ou de la maladie à CMV après une greffe, réfractaire (avec ou sans gène de résistance) à un ou plusieurs traitements antiviraux antérieurs, chez l'adulte. La posologie recommandée par Santé Canada est de 400 mg (deux comprimés de 200 mg) deux fois par jour, soit une dose quotidienne de 800 mg.

Le nombre de patients greffés au Canada a augmenté au cours des dernières décennies. Selon l'Institut canadien d'information sur la santé, le nombre de greffes d'organes solides au Canada (à l'exclusion du Québec) est passé de 1 036 en 2011 à 2 594 en 2020, et celui des greffes autologues et allogéniques de CSH a augmenté de façon constante à l'échelle du pays, passant de 1 236 en 2010 à 1 605 en 2014. Malgré le manque de données canadiennes sur les infections à CMV réfractaires et résistantes, la revue systématique présentée par le

promoteur révèle qu'en Europe et aux États-Unis, de 19 % à 21 % des receveurs d'une greffe d'organe solide et de 9 % à 47 % des receveurs d'une greffe de CSH sont atteints d'une infection à CMV réfractaire. Parmi les receveurs d'une greffe d'organe solide, de 1 % à 8 % présentent une infection à CMV résistante, d'après la plupart des études (quatre études) examinées dans la revue systématique du promoteur, et jusqu'à 37 % sont porteurs de mutations conférant une résistance au CMV, selon une étude menée aux Pays-Bas. Quant aux receveurs d'une greffe de CSH, de 2 % à 3 % sont atteints d'une infection résistante.

Le CMV est un virus de la famille des herpès bêta qui persiste dans l'organisme humain à l'état quiescent après l'infection primaire, et ce, pendant toute la durée de vie. Les états d'affaiblissement du système immunitaire, d'immunosuppression dans le contexte de la préparation à une greffe et d'immunosuppression d'entretien après une greffe accroissent significativement le risque d'infection à CMV, et par là même de complications cliniques, comme la maladie à CMV. L'infection à CMV peut être asymptomatique et n'être détectable que lorsque le virus se réplique; cependant, lorsqu'elle devient symptomatique (c.-à-d. dans le cas d'une infection à CMV se manifestant par une maladie à CMV ou un syndrome à CMV), la fièvre, la leucopénie (faible nombre de globules blancs), la faiblesse musculaire, la fatigue, l'essoufflement, la vision floue ou la perte de vision, les douleurs abdominales, la présence de sang dans les selles, les nausées, les vomissements ou la diarrhée font partie des symptômes que les patients peuvent éprouver. Chez les receveurs de greffe, les complications possibles de l'infection à CMV comprennent l'échec de la greffe, les atteintes hépatiques et digestives (p. ex. hépatite ou colite) et les infections touchant différents organes (p. ex. pneumonie, pancréatite, méningite, myocardite) ou le sang.

Les antiviraux le plus souvent utilisés dans le cadre du traitement préemptif de première intention sont le ganciclovir et le foscarnet par voie IV, et le valganciclovir par voie orale. Lorsque l'infection devient résistante au traitement, les options de traitement sont limitées. À ce jour, Santé Canada n'a approuvé aucun traitement pour l'infection à CMV réfractaire ou résistante.

Sources d'information utilisées par le Comité

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

- l'examen d'un essai comparatif randomisé de phase III, ouvert et multicentrique (SOLSTICE);
- les points de vue des patients recueillis par neuf groupes de patients, soit la Fondation canadienne du rein, la Fondation canadienne du foie, la Société de leucémie et lymphome du Canada, Myélome Canada, l'Association canadienne de l'anémie aplasique et de la myélodysplasie, Lymphome Canada, la Fondation canadienne de la recherche sur les NMP, le Réseau canadien des néoplasmes myéloprolifératifs, le Réseau canadien de la LMC et Chronic Lymphocytic Leukemia Canada;
- les observations des régimes d'assurance médicaments publics et des organismes de lutte contre le cancer qui prennent part au processus d'examen de l'ACMTS;
- les commentaires de deux cliniciens spécialistes possédant une expertise dans le diagnostic et le traitement de l'infection ou de la maladie à CMV après une greffe chez l'adulte;

- les commentaires d'un groupe de cliniciens de Transplantation et thérapie cellulaire Canada (CTTC);
- une analyse du modèle pharmacoéconomique et du rapport soumis par le promoteur.

Points de vue des parties prenantes

Observations des patients

Neuf groupes de défense des intérêts des patients ont transmis des commentaires au sujet du maribavir dans le traitement de l'infection ou de la maladie à CMV réfractaire ou résistante à un ou plusieurs traitements antiviraux antérieurs, après une greffe, chez l'adulte. Les commentaires ont été recueillis par l'entremise de trois sondages et provenaient principalement de patients atteints de myélome et/ou ayant reçu une greffe autologue de CSH, chez qui le risque d'infection à CMV n'est pas une préoccupation, d'après les cliniciens experts, plutôt que de patients ayant reçu une greffe allogénique de CSH, plus vulnérables à ce type d'infection. Les patients mentionnent les répercussions négatives des séjours à l'hôpital et loin du domicile pendant des semaines ou des mois pour recevoir les traitements, mais également la réduction de leur capacité à travailler ou à obtenir de bons résultats à l'école, à prendre soin des membres de leur famille et à passer du temps avec eux et avec leurs amis, ainsi que les effets négatifs sur la santé mentale (stress, anxiété), la vie sexuelle (problèmes d'intimité causés par le risque de transmission du virus au[x] partenaire[s]) et les finances. Les patients souhaitent des médicaments efficaces qui ont moins d'effets secondaires (p. ex., dysgueusie, nausées, vomissements, sentiment de faiblesse ou de fatigue, changements urinaires), ne présentent pas de contreindications ni d'interactions avec les immunosuppresseurs, sont simples à administrer et remboursés par les régimes d'assurance médicaments. Ils accordent aussi de l'importance à l'amélioration de la qualité de vie, au soulagement de l'infection et à la réduction de la gravité des effets secondaires (en particulier l'anxiété, la perte de poids, les douleurs dorsales, articulaires ou musculaires et la diarrhée) causés par les traitements existants, et souhaitent ne plus passer de nuits à l'hôpital. L'accès au maribavir pourrait permettre de traiter les patients plus près de chez eux et d'améliorer l'équité ou l'accès au traitement.

Observations de cliniciens

Cliniciens experts consultés par l'ACMTS

Compte tenu des limites des traitements existants, le traitement anti-CMV doit viser à maîtriser le virus et ses symptômes jusqu'à ce que le système immunitaire du patient soit assez fort pour le combattre (plutôt que de l'éradiquer). Il doit aussi permettre de soulager les symptômes (en cas d'atteinte d'un organe cible), de réduire la mortalité, d'améliorer le fonctionnement du greffon ou de réduire le risque de perte du greffon, de réduire les effets indésirables et d'améliorer la qualité de vie.

Les traitements actuels posent des défis comme les hospitalisations fréquentes requises pour administrer les médicaments et les effets secondaires toxiques, auxquels s'ajoutent les préoccupations liées à l'acquisition d'une résistance, qui devraient également concerner le traitement par le maribavir. L'instauration précoce d'un traitement avec le médicament le moins toxique et le plus efficace est également importante, car un traitement tardif peut entraîner des complications irréversibles (p. ex., perte de greffon causée par le ganciclovir ou le valganciclovir qui provoque une myélosuppression irréversible).

Les définitions d'infection résistante et d'infection réfractaire sont importantes pour sélectionner les patients à qui le traitement par le maribavir conviendrait le mieux. Les patients les plus susceptibles d'obtenir une réponse au maribavir sont ceux qui présentent des intolérances à d'autres médicaments ou des effets secondaires pouvant engager leur pronostic vital, ceux chez qui on peut diminuer l'immunosuppression ou encore ceux chez qui la fonction immunitaire pourrait s'améliorer.

Dans la pratique clinique courante, le traitement anti-CMV est administré jusqu'à ce que la charge virale soit indétectable ou « faible », bien qu'il n'y ait pas de définition claire de ce à quoi correspond une charge virale « faible ». La durée du traitement doit également être adaptée à l'état du patient, comme la présence d'une maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) ou d'effets toxiques.

Une réponse complète au maribavir serait définie par la résolution des symptômes liés à l'atteinte d'organes cibles et l'éradication de la virémie à CMV.

Groupes de cliniciens

L'ACMTS a reçu les commentaires d'un groupe de cliniciens du CTTC.

Les commentaires fournis par le CTTC concordent généralement avec ceux des cliniciens experts consultés par l'ACMTS. En ce qui concerne la population de patients, le groupe de cliniciens ajoute qu'après la greffe, les patients sont souvent confrontés à un manque d'appétit ou à un apport alimentaire inadapté. Le traitement par le maribavir, qui provoque de la dysgueusie, pourrait donc ne pas convenir aux patients ayant de la difficulté à se nourrir. Toutefois, le profil de toxicité des traitements de sauvetage classiques est beaucoup plus inquiétant, et l'infection à CMV est particulièrement difficile à traiter chez les patients atteints de GVHD, étant donné que les traitements contre cette complication de la greffe sont immunosuppresseurs (ils augmentent le risque d'infection à CMV), myélosuppresseurs (ils exacerbent les effets toxiques du valganciclovir) et néphrotoxiques (ils exacerbent les effets toxiques du foscarnet).

Observations des régimes d'assurance médicaments

On a recueilli les commentaires des régimes d'assurance médicaments qui participent aux processus d'examen de remboursement de l'ACMTS. Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS ont fourni des conseils sur les questions potentielles de mise en œuvre soulevées par les régimes d'assurance médicaments.

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

Questions de mise en œuvre	Réponse
Amorce du traitement	
Comment définit-on une infection à CMV réfractaire et une infection à CMV résistante dans la pratique clinique, et quels paramètres utilise-t-on?	Selon les cliniciens experts, dans les essais, une infection à CMV réfractaire correspond à une augmentation d'un \log_{10} de la charge virale du CMV après deux semaines de traitement antiviral à la posologie adéquate, une infection à CMV réfractaire probable correspond à une charge virale du CMV qui ne diminue pas dans le même laps de temps, et une infection à CMV résistante est définie par un génotypage viral qui révèle

Questions de mise en œuvre	Réponse
	<p>la présence de mutations associées à une baisse de la réponse au traitement antiviral. Le CCEM, en accord avec les cliniciens experts, indique que, dans la pratique clinique courante, la charge virale n'est pas toujours rapportée en valeurs logarithmiques; par conséquent, lorsque le traitement est approprié et que la charge virale est stable ou en hausse à la 3^e semaine de l'évaluation, on interprète habituellement ce résultat comme une indication d'infection à CMV réfractaire ou résistante. Toute augmentation numérique de la charge virale du CMV est source de préoccupation pour un clinicien, et il est parfois difficile de s'en tenir à la définition logarithmique. En outre, si l'on répète les analyses trop souvent ou trop tôt, la charge virale peut fluctuer, car le génome du CMV dans le plasma est en grande partie fragmenté et non entier. C'est dans ce contexte que s'effectue habituellement la recherche d'une résistance.</p>
<p>Parmi les médicaments antiviraux administrés antérieurement, doit-on s'en tenir au ganciclovir, au valganciclovir, au foscarnet et au cidofovir, ou peut-on y ajouter le létermovir (Prevymis)?</p>	<p>Selon le CCEM et les cliniciens experts, les médicaments antiviraux antérieurs comprennent, en général, le ganciclovir et/ou le valganciclovir ou le foscarnet, sauf en des circonstances particulières. Dans le cas des greffes d'organes solides, les experts indiquent que le ganciclovir et/ou le valganciclovir sont les traitements de première intention. Dans certains cas, on peut avoir recours au cidofovir, mais ce médicament présente une faible activité antivirale et une toxicité rénale et oculaire. Soulignons, par ailleurs, que certaines mutations dans le gène <i>UL54</i> qui confèrent une résistance au ganciclovir induisent souvent une résistance au cidofovir, qui peut rendre ce médicament inefficace.</p> <p>Selon les cliniciens experts, le létermovir n'est généralement pas inclus dans les traitements antiviraux antérieurs, car on ne dispose que de données d'observations cliniques sur l'usage de ce médicament dans le traitement de l'infection à CMV réfractaire ou résistante, et car les schémas posologiques appropriés en pratique clinique courante ne sont pas décrits.</p>
<p>Peut-on utiliser le maribavir en combinaison avec d'autres antiviraux pour prévenir et traiter l'infection à CMV chez les receveurs d'une greffe?</p>	<p>D'après le CCEM et les cliniciens experts, le maribavir s'est avéré inefficace dans les essais de prévention menés chez des patients ayant reçu une greffe de CSH et ne devrait pas être utilisé à cette fin. Il pourrait éventuellement être utilisé en combinaison avec le foscarnet dans le traitement de l'infection à CMV lorsqu'il y a un risque d'échec thérapeutique avec le maribavir en monothérapie (p. ex., les patients ayant une charge virale très élevée au début du traitement). Cependant, il n'y a pas de données sur la ligne de conduite à adopter, à savoir comment déterminer quels patients bénéficieraient le plus d'un traitement combiné et la durée d'un tel traitement.</p> <p>Selon les cliniciens experts, on peut aussi combiner le maribavir avec le cidofovir, le létermovir (employé hors des indications autorisées) et la rapamycine (sirolimus), mais pas avec le ganciclovir ou le valganciclovir, car il a un effet antagoniste sur leur activité antivirale.</p>

Questions de mise en œuvre	Réponse
Cessation du traitement	
<p>Doit-on cesser le traitement après un certain nombre de doses ou une durée déterminée, ou en fonction d'un autre paramètre défini?</p>	<p>La durée du traitement de l'infection à CMV réfractaire (avec ou sans gène de résistance) est adaptée à chaque patient. La cessation du traitement devrait donc se fonder sur des paramètres établissant la présence ou l'absence d'une réponse d'importance clinique.</p> <p>Les cliniciens experts mentionnent les variations dans les sensibilités des différents tests et leur incidence possible sur leur utilisation (p. ex., le nombre de tests) en vue d'orienter le traitement. Des tests très sensibles pourraient, par exemple, nécessiter moins de tests de confirmation. Lorsque des organes cibles sont atteints aussi bien après une greffe d'organe solide qu'après une greffe de CSH, il faut attendre la résolution des signes et des symptômes avant d'arrêter le traitement. Les cliniciens traitent généralement les patients jusqu'à ce que l'ADN du CMV atteigne un taux suffisamment faible ou soit indétectable, et non pendant une durée déterminée. Lorsque le taux d'ADN du CMV est faible et que les signes ou symptômes reliés à l'atteinte de l'organe cible se sont résorbés, on considère que la réponse au traitement est significative sur le plan clinique. Selon le CCEM, l'obtention d'un résultat négatif à deux tests consécutifs par PCR à une semaine d'intervalle serait une approche raisonnable pour déterminer à quel moment cesser le traitement par le maribavir.</p> <p>Les cliniciens experts ajoutent que si les taux de CMV sont satisfaisants, en baisse et faibles, et surtout si le patient présente des effets toxiques tels qu'une numération sanguine faible ou une hausse de la créatininémie, on peut arrêter le traitement avant l'obtention de deux résultats négatifs à la PCR, à condition d'effectuer une surveillance étroite visant à détecter un rebond de la virémie.</p>
Prescription	
<p>Doit-on restreindre l'emploi du maribavir aux spécialistes des maladies infectieuses ou aux cliniciens possédant une expertise dans la prise en charge des patients greffés?</p>	<p>Selon les cliniciens experts, il faut confier le diagnostic, le traitement et la surveillance des patients susceptibles d'être traités par le maribavir à la fois à un spécialiste des maladies infectieuses liées aux greffes ou des maladies infectieuses, si on y a accès, et au médecin qui a procédé à la transplantation. Les conditions appropriées peuvent dépendre de l'accès à des experts dans une province ou une région donnée; par exemple, si l'on n'a pas accès à des spécialistes des maladies infectieuses liées aux greffes dans certaines provinces, on peut faire appel à des spécialistes des maladies infectieuses ou à des médecins internistes. Dans tous les cas, il est impératif que le maribavir soit administré par un clinicien possédant une expertise dans le type de greffe en question (organe solide ou CSH) et dans le traitement des infections.</p> <p>Les patients qui vivent dans des régions éloignées et qui ont difficilement accès à des soins spécialisés peuvent faire l'objet d'un suivi à distance par les spécialistes ou les surspécialistes pertinents.</p>

Questions de mise en œuvre	Réponse
Le diagnostic d'infection à CMV résistante nécessite-t-il des analyses de laboratoire et, dans l'affirmative, a-t-on facilement accès à ces analyses dans la pratique clinique?	<p>Selon les cliniciens experts, l'établissement d'un diagnostic d'infection à CMV résistante requiert des analyses de laboratoire, qui sont généralement effectuées au Laboratoire national de microbiologie, et l'accès à de telles analyses ne soulève pas de préoccupation particulière. Il faut toutefois compter au moins 10 jours ouvrables, et parfois plus de 2 semaines, pour obtenir les résultats.</p> <p>Conscient de cet obstacle potentiel à l'accès, le CCEM fait remarquer que même si l'on doit procéder à des analyses pour confirmer une résistance, cela ne doit pas faire obstacle à l'amorce du traitement par le maribavir.</p>
Généralisabilité	
<p>Santé Canada ne dispose d'aucune donnée sur les patients pédiatriques (< 18 ans) et n'a donc pas autorisé d'indication de ce médicament en pédiatrie.</p> <p>Les cliniciens experts peuvent-ils formuler des commentaires quant à l'emploi du maribavir en pédiatrie?</p>	<p>Les cliniciens experts ne souhaitent pas faire de commentaires sur un usage du maribavir en pédiatrie, car leur domaine de pratique couvre principalement la population adulte.</p> <p>L'emploi du maribavir en pédiatrie dépasse la portée du présent examen, l'indication approuvée par Santé Canada ne visant pas ce groupe de patients.</p>

CMV = cytomégalovirus; CSH = cellule souche hématopoïétique; PCR = amplification en chaîne par polymérase

Données probantes cliniques

Études pivots et études de protocole acceptable

Description des études

La revue systématique de l'ACMTS porte sur un essai ouvert de phase III, à répartition aléatoire (2:1) et à deux groupes (SOLSTICE, N = 352), ayant pour objectif principal de comparer l'efficacité et l'innocuité du maribavir par rapport au traitement assigné par le chercheur dans le traitement de l'infection à CMV réfractaire ou résistante chez des receveurs de greffes d'organes solides et de CSH. L'essai a inclus des adultes atteints d'une infection à CMV confirmée, réfractaire ou résistante au traitement administré le plus récemment (seulement si les patients répondaient également aux critères d'une maladie réfractaire). Les patients ont reçu 400 mg de maribavir par voie orale deux fois par jour ou un autre traitement assigné par le chercheur (c.-à-d. foscarnet, ganciclovir, valganciclovir ou cidofovir) pendant une durée maximale de 8 semaines. Le critère d'évaluation primaire est la clairance confirmée de la virémie à CMV à la fin de la semaine 8 (indépendamment de l'arrêt prématuré du traitement). Le principal critère secondaire évalue la clairance confirmée de la virémie à CMV et la maîtrise des symptômes à la fin de la semaine 8, ainsi que le maintien de ces effets jusqu'à la semaine 16 (8 semaines après le traitement) après l'administration exclusive du traitement à l'étude. Les autres critères d'évaluation secondaires comprennent la récurrence, la mortalité toutes causes confondues, la résistance au maribavir ou au traitement assigné par le chercheur, l'utilisation des ressources en soins de santé et la QVLS. Les résultats concernant les effets néfastes ont également été examinés. Bien qu'on observe généralement un juste équilibre entre les deux groupes de traitement, il existe des différences notables au regard de caractéristiques comme l'âge, le type de traitement de conditionnement préparatoire, la présence de substitutions d'acides aminés associées à une résistance au CMV et la sérologie du CMV chez les couples donneurs/receveurs pour les

greffes de CSH, le taux d'ADN du CMV et l'état net de l'immunosuppression avant le début du traitement à l'étude.

L'âge moyen des patients inscrits était de 53,0 ans (écart type de 13,22 ans). La plupart étaient blancs (75,6 %) et de sexe masculin (60,5 %). Les greffes d'organes solides étaient les plus fréquentes (59,9 % des patients), et les organes le plus souvent transplantés étaient le rein (50,2 % des patients ayant reçu une greffe d'organe solide), le poumon (29,4 %) et le cœur (10,9 %). Parmi les greffes de CSH, 99,3 % étaient allogéniques.

La plupart des patients n'ont pas présenté de GVHD aigüe (91,2 %) ou chronique (96,9 %) confirmée, et n'ont pas reçu de sérum antilymphocyte (57,7 %). Dans une large mesure, les patients présentaient un certain degré d'insuffisance rénale (légère : 32,1 %; modérée : 23,3 %), mais pas d'insuffisance hépatique (92,3 %).

Efficacité

Clairance de la virémie à CMV

Le critère d'évaluation primaire est la clairance confirmée de la virémie à CMV à la fin de la semaine 8 (indépendamment de l'arrêt prématuré du traitement), mesurée par le taux d'ADN du CMV. La différence ajustée quant à la proportion de sujets répondant au maribavir par rapport au traitement assigné par le chercheur est de 32,8 % (IC à 95 % de 22,80 à 42,74; $p < 0,001$), et est en faveur du maribavir (55,7 % contre 23,9 %).

Le critère secondaire principal évalue la clairance confirmée de la virémie à CMV et la maîtrise des symptômes à la fin de la semaine 8, ainsi que le maintien de ces effets jusqu'à la semaine 16. La différence ajustée quant à la proportion de sujets répondant au maribavir par rapport au traitement assigné par le chercheur est de 9,5 % (IC à 95 % de 2,02 % à 16,88 %; $p = 0,013$), ce qui est en faveur du maribavir (18,7 % contre 10,3 %).

Temps de clairance de la virémie à CMV

Le nombre médian de jours écoulés jusqu'à la clairance de la virémie à CMV, estimé selon la méthode de Kaplan-Meier, est de 22,0 (IC à 95 % de 21,0 à 23,0) dans le groupe du maribavir et de 29,0 (IC à 95 % de 22,0 à 35,0) dans le groupe du traitement assigné par le chercheur.

Récurrence

Parmi les patients qui ont répondu au traitement, 33 (17,9 %) dans le groupe du maribavir et 8 (12,3 %) dans le groupe du traitement assigné par le chercheur ont présenté un rebond de la virémie à CMV au cours des 8 premières semaines de l'étude. La clairance de la virémie étant une condition préalable à la récurrence, il n'est pas possible d'interpréter les données comparatives sur la récurrence.

Mortalité toutes causes confondues

Il y a eu 27 décès (11,5 % des patients) dans le groupe du maribavir et 13 (11,1 %) dans le groupe du traitement assigné par le chercheur. Le temps médian écoulé jusqu'au décès est de 55,0 jours (min. : 3,0 jours; max. : 182,0 jours) dans le groupe du maribavir et de 73,0 jours (min. : 13,0 jours; max. : 186,0 jours) dans le groupe du traitement assigné par le chercheur. Le rapport des risques instantanés (RRI) est de 1,14 (IC à 95 % de 0,549 à 2,357), et compte tenu de l'écart important entre les bornes de l'IC à 95 %, il n'est pas possible de tirer de conclusions concernant la mortalité toutes causes confondues, notamment si le traitement par le

maribavir peut entraîner un bénéfice ou un préjudice appréciable par rapport au traitement assigné par le chercheur.

Résistance au maribavir



Utilisation des ressources en soins de santé

La différence ajustée entre les groupes du maribavir et du traitement assigné par le chercheur pour le rapport des taux d'hospitalisations pendant la phase de traitement est de 0,65 (IC à 95 % de 0,45 à 0,94), et est en faveur du maribavir. La différence ajustée entre les deux groupes de traitement pour le rapport des taux d'incidence pour la durée des hospitalisations pendant la phase de traitement est de 0,46 (IC à 95 % de 0,23 à 0,92), ce qui est également en faveur du maribavir.

Qualité de vie liée à la santé

Les données recueillies sur la QVLS ne sont présentées que de façon descriptive. Dans les deux groupes de traitement, les patients signalent en général une amélioration des scores de la QVLS (c.-à-d. score d'utilité au questionnaire EQ-5D et au questionnaire SF-36 [36-Item Short Form Health Survey]) au fil du temps. Cependant, compte tenu de l'absence de tests statistiques et des données manquantes, il est impossible de tirer des conclusions définitives quant à l'existence de différences entre les groupes de traitement.

Innocuité

Dans l'ensemble, 228 patients (97,4 %) dans le groupe du maribavir et 106 (91,4 %) dans celui du traitement assigné par le chercheur ont éprouvé au moins un effet indésirable (EI) apparu au traitement. En outre, 90 patients (38,5 %) dans le groupe du maribavir et 43 (37,1 %) dans celui du traitement assigné par le chercheur ont éprouvé au moins un EI grave, et 31 patients (13,2 %) ont arrêté définitivement le traitement par le maribavir et 37 patients (31,9 %), celui assigné par le chercheur, en raison d'EI.

Évaluation critique

La validité interne de l'étude SOLSTICE soulève peu de préoccupations. Il s'agit d'une étude ouverte, dont la répartition aléatoire stratifiée a été réalisée à l'aide de la technologie de réponse en mode interactif, ce qui indique qu'il y a eu dissimulation de l'attribution des traitements. En ce qui concerne le critère d'évaluation primaire et les divers critères d'évaluation secondaires, le risque de biais de détection est réduit de manière appropriée grâce au recours à un laboratoire central et à un comité d'arbitrage. La population de l'essai SOLSTICE est définie adéquatement et les cliniciens experts consultés par l'ACMTS indiquent que les critères d'admissibilité sont pertinents dans l'ensemble. Les caractéristiques des patients sont réparties de manière relativement équilibrée entre les deux groupes de traitement, à l'exception de quelques différences notables concernant l'âge, le type de traitement de conditionnement préparatoire, la présence de substitutions d'acides aminés associées à une résistance au CMV, la sérologie du CMV pour les couples donneurs/receveurs pour les greffes de CSH, le taux d'ADN du CMV et l'état net de l'immunosuppression avant le début du traitement à l'étude. Les populations analysées dans l'essai SOLSTICE sont pertinentes pour mesurer l'effet de l'affectation aux interventions et toutes les analyses sont prédéfinies. D'après les cliniciens experts, les comparateurs sont également appropriés.

Aussi bien le critère d'évaluation primaire que le principal critère d'évaluation secondaire ont fait l'objet d'analyses statistiques. Cependant, le devis ouvert de l'étude peut augmenter le risque de biais d'exécution et de détection, en particulier pour les résultats dont la mesure et l'interprétation sont subjectives (p. ex., maîtrise des symptômes de l'infection à CMV, EI subjectifs). Notons également la possibilité que les résultats obtenus pour certains critères d'évaluation (notamment, la QVLS) soient faussés en raison des données manquantes.

La validité externe de l'essai SOLSTICE est entachée par certaines différences avec la pratique clinique courante, dont l'une notable concernant l'administration du traitement pendant une durée fixe de 8 semaines dans le cadre de l'essai par rapport à la poursuite du traitement jusqu'à ce que l'ADN du CMV atteigne un taux suffisamment faible ou soit indétectable, et non pendant une durée déterminée, dans la pratique clinique. Les caractéristiques initiales des patients inscrits à l'essai SOLSTICE concordent en général avec celles des patients canadiens atteints d'infection à CMV après une greffe, bien que l'essai comporte un biais de surreprésentation des patients qui, parmi la population visée, seraient en meilleure forme physique, ce qui est courant dans les essais cliniques. Les médicaments comparateurs (c.-à-d. le traitement assigné par le chercheur) utilisés dans l'essai SOLSTICE sont également conformes à ceux administrés dans la pratique clinique canadienne, sauf en ce qui concerne leur répartition, ce qui peut s'expliquer par la difficulté à concevoir un essai permettant de les répartir de manière comparable. Par conséquent, la généralisabilité des résultats au contexte canadien est incertaine et il est impossible de tirer des conclusions quant à l'efficacité comparative du maribavir et de chacun des antiviraux administrés dans l'essai.

Autres données probantes pertinentes

Le promoteur a présenté une série d'analyses exploratoires supplémentaires des données individuelles des patients de l'essai SOLSTICE. Les résultats de ces analyses ont été utilisés comme données d'entrée directes dans le scénario de référence et les scénarios du modèle d'analyse cout/efficacité.

Données probantes économiques

Tableau 3 : Cout et rapport cout/efficacité

Aspect	Description
Type d'évaluation économique	Analyse cout/utilité Modèle de Markov
Population cible	Adultes atteints d'une infection ou d'une maladie à CMV réfractaire ou résistante ayant reçu une greffe d'organe solide ou de CSH
Traitement	Maribavir
Prix indiqué	Maribavir en comprimés de 200 mg, pour prise orale : 276,7857 \$ le comprimé
Cout du traitement	58 128 \$ pour un traitement de 7,5 semaines (52,5 jours)
Comparateur	Traitement assigné par le chercheur : ganciclovir par voie IV, valganciclovir par voie orale, foscarnet par voie IV et cidofovir par voie IV
Perspective	Payeur de soins de santé financé par les fonds publics au Canada
Critères d'évaluation	AVAQ, AV

Aspect	Description
Horizon temporel	Vie entière (47 ans)
Principales sources de données	L'efficacité du traitement et des comparateurs a été calculée à partir du rapport de l'étude clinique et d'une analyse des données recueillies individuellement auprès des patients de l'essai TAK-620-303 (SOLSTICE).
Principales limites	<ul style="list-style-type: none"> Le promoteur compare le maribavir à un seul comparateur (le traitement assigné par le chercheur), qui consiste en un regroupement de médicaments antiviraux établi à partir de la répartition et de la durée des traitements administrés dans l'essai clinique. Compte tenu du manque de données cliniques comparatives entre le maribavir et chacun des médicaments antiviraux, le rapport cout/efficacité du maribavir et de chacun de ces médicaments n'a pas été déterminé, et celui comparant le maribavir au traitement assigné par le chercheur à titre de comparateur groupé est très incertain, étant donné les différences de répartition et de durée des traitements entre l'analyse du promoteur et la pratique canadienne. Le modèle applique différents taux de mortalité aux différents états de santé au cours des 52 premières semaines, ce qui établit implicitement un lien entre l'effet du traitement et la mortalité, et donne un avantage au maribavir sur le plan de la survie. Cependant, les résultats de l'essai ne font état d'aucune différence d'importance clinique quant à la mortalité entre les groupes de traitement. Le promoteur a extrapolé l'efficacité du traitement (clairance et récurrence du CMV) au cours des semaines 20 à 52 à partir des données de l'essai. Or, on ne dispose d'aucune donnée clinique sur les effets à long terme du maribavir sur le maintien de la clairance du CMV comparativement aux autres traitements, et on ignore quelle serait leur efficacité clinique si on les utilisait dans le cadre d'une reprise de traitement. Selon les cliniciens experts consultés par l'ACMTS, il est improbable que les effets du traitement se maintiennent tout au long des 52 premières semaines. Par conséquent, le rapport cout/efficacité à long terme du maribavir est incertain. Le promoteur suppose qu'en cas de récurrence du CMV, on administrerait le traitement assigné par le chercheur à un patient qui a déjà reçu du maribavir, mais selon les cliniciens experts, on administrerait probablement de nouveau le traitement initial. Par conséquent, l'hypothèse du promoteur quant au traitement qui serait administré en cas de récurrence (traitement assigné par le chercheur) conduit à une sous-estimation du cout prévu du maribavir. L'hypothèse selon laquelle les traitements IV seraient administrés en consultation externe et l'estimation incertaine des couts utilisées dans l'analyse du promoteur font peser une incertitude sur les couts administratifs. Le fait de devoir éventuellement traiter un certain nombre de patients en milieu hospitalier peut sous-estimer les couts du traitement assigné par le chercheur.
Résultats de la réanalyse de l'ACMTS	<ul style="list-style-type: none"> L'ACMTS apporte plusieurs changements au scénario de référence pour tenir compte des principales limites relevées. Cela comprend les hypothèses suivantes : il n'y a pas de différence entre les traitements à partir de la semaine 8 sur le plan de la mortalité, l'efficacité clinique du maribavir et du traitement assigné par le chercheur est équivalente à partir de la fin de la période de suivi de l'essai, et on administre de nouveau le même médicament en cas de récurrence. Dans le scénario de référence de l'ACMTS, le maribavir aurait un RCED de 403 089 \$ l'AVAQ par rapport au traitement assigné par le chercheur (couts différentiels de 7 429 \$; gain de 0,02 AVAQ). Une réduction de prix de 4,5 % serait nécessaire pour que le médicament soit considéré comme rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ.

Aspect	Description
	<ul style="list-style-type: none"> • Les résultats du modèle sont principalement déterminés par les coûts d'administration des médicaments et donc le fait que le maribavir s'administre par voie orale, ce qui peut permettre de réaliser des économies (p. ex. fournitures, temps d'occupation du fauteuil, temps consacré aux soins infirmiers) par rapport aux antiviraux qui s'administrent par voie IV. Bien que le modèle estime que ces économies s'élèveraient à plus de 70 000 \$, on n'en connaît pas l'ampleur potentielle avec certitude. • La réanalyse de l'ACMTS n'a pas pu pallier certaines des principales limites de l'évaluation économique du promoteur. Entre autres, on n'a pas pu effectuer l'évaluation comparative du rapport coût/efficacité du maribavir et de chacun des médicaments antiviraux, utiliser un comparateur pondéré pour le traitement assigné par le chercheur qui soit représentatif de la pratique canadienne ou prendre en compte une durée de traitement jusqu'à la clairance virale comme c'est le cas dans la pratique canadienne.

AV = année de vie; AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; CMV = cytomegalovirus; CSH = cellule souche hématopoïétique; IV = intraveineux, intraveineuse; RCED = rapport coût/efficacité différentiel

Impact budgétaire

Voici les limites relevées par l'ACMTS dans l'analyse du promoteur : l'adoption prévue du maribavir sur le marché pour les patients recevant une greffe de CSH est probablement surestimée, l'impact budgétaire estimé est incertain, en raison de la forte variation de la durée du traitement, qui représente un déterminant clé de l'analyse, et la proportion de patients admissibles à la couverture d'un régime public d'assurance médicaments est incertaine et, si elle est inexacte, elle peut conduire à une sous-estimation de l'impact budgétaire. Enfin, la population cible estimée est incertaine : la fréquence de la virémie à CMV chez les receveurs d'organes solides et la proportion de receveurs d'organes solides atteints d'infection à CMV réfractaire ou résistante sont probablement sous-estimées, et la proportion de receveurs d'une greffe de CSH atteints d'infection à CMV réfractaire ou résistante est probablement surestimée. Dans sa réanalyse, l'ACMTS a réduit les parts de marché du maribavir chez les receveurs d'une greffe de CSH et a ajusté les paramètres liés à la population cible pour tenir compte de l'opinion des cliniciens experts. Dans cette nouvelle analyse, l'impact budgétaire estimé du maribavir s'élève à 7 811 026 \$ la première année, à 10 073 188 \$ la deuxième année et à 12 108 445 \$ la troisième année, soit un total de 29 992 660 \$ sur 3 ans. L'ACMTS constate que l'impact budgétaire du maribavir dépend de la durée du traitement, de la fréquence de la virémie à CMV, du nombre de personnes atteintes d'infection à CMV réfractaire ou résistante et de personnes admissibles à la couverture d'un régime public d'assurance médicaments.

Comité canadien d'expertise sur les médicaments

Membres du Comité

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

Date de la réunion : Le 24 août 2022

Absences : Deux membres sont absents.

Conflits d'intérêts : Aucun.