

COMITÉ D'EXPERTS EN EXAMEN DU PPEA (CEEP)

Recommandation finale au sujet du pralatrexate (Folotyn) dans le traitement du lymphome T périphérique

Médicament	Pralatrexate (Folotyn)
Critère de remboursement demandé	Le traitement du lymphome T périphérique récidivant ou réfractaire
Demandeur	Servier Canada
Fabricant	Servier Canada
Date de l'avis de conformité	Le 26 octobre 2018
Date de présentation de la demande	Le 1 ^{er} juin 2018
Parution de la recommandation initiale	Le 31 janvier 2019
Parution de la recommandation finale	Le 4 avril 2019

Les ministères de la Santé provinciaux et territoriaux (à l'exception de celui du Québec) ont présidé à la création du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS, chargé d'évaluer les médicaments anticancéreux et de formuler des recommandations afin d'éclairer la prise de décisions sur le remboursement de ces médicaments. Le PPEA uniformise et clarifie l'évaluation des anticancéreux en examinant les preuves cliniques, la rentabilité et le point de vue des patients.

Recommandation finale du CEEP

Le Comité d'experts en examen du PPEA (CEEP) formule la présente recommandation finale après avoir réexaminé la recommandation initiale et la rétroaction des parties prenantes admissibles. La recommandation finale du CEEP remplace la recommandation initiale.

Cout du médicament	
Cout approximatif du médicament par patient :	Le pralatrexate coûte 2 108,63 \$ la fiole à usage unique de 20 mg. À la posologie recommandée de 30 mg/m ² une fois par semaine pendant six semaines sur sept, le traitement par le pralatrexate coûte 16 486,33 \$ par mois (sans tenir compte de la perte de médicament).

Recommandation du CEEP	
	<p>Le CEEP recommande le remboursement du pralatrexate (Folotyⁿ) dans le traitement du lymphome T périphérique récidivant ou réfractaire si et seulement si les conditions ci-dessous sont remplies :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Le cout du pralatrexate pour le régime public d'assurance médicaments ne devrait pas dépasser celui de la romidepsine. • Améliorer le rapport cout/efficacité du pralatrexate jusqu'à un degré acceptable. <p>Si les conditions susmentionnées ne sont pas remplies, le CEEP recommande alors de ne pas rembourser le médicament. Le remboursement ne s'applique qu'à l'utilisation du médicament dans le traitement du lymphome T périphérique (LTP) récidivant ou réfractaire chez le patient qui a subi auparavant un traitement systémique, pourvu qu'il ne s'agisse pas de la romidepsine. Cette précision est motivée par le fait que tous les patients de l'essai clinique PROPEL ont reçu une chimiothérapie à action générale, mais aucun n'a reçu la romidepsine, avant l'amorce du traitement par le pralatrexate. L'état fonctionnel du patient doit être bon. Le traitement par le pralatrexate se poursuit jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables.</p> <p>Le CEEP prend cette décision, car il estime que le pralatrexate peut procurer un bénéfice clinique net d'après l'activité durable observée chez les patients qui ont répondu au traitement. Il tient compte également du fait que l'évolution clinique du LTP est rapide, que les options de traitement efficaces sont limitées et que les effets secondaires du pralatrexate sont maîtrisables. De plus, la population de patients à qui s'adresse ce traitement est peu nombreuse.</p> <p>Le CEEP convient que le pralatrexate correspond aux attentes et aux valeurs des patients en ce qu'il constitue un traitement qui a le potentiel de maîtriser la maladie et dont les effets secondaires sont gérables.</p> <p>Le Comité conclut que le pralatrexate, au prix indiqué, ne peut être considéré comme étant rentable comparativement à la chimiothérapie et qu'une baisse de prix substantielle sera nécessaire pour que son rapport cout/efficacité soit acceptable. En outre, il souligne l'incertitude considérable qui persiste au sujet des estimations de sa rentabilité par rapport à la chimiothérapie et à la romidepsine en raison de l'absence de données comparatives directes ou indirectes robustes sur son efficacité dans l'évaluation économique.</p>

Prochaines étapes possibles pour les parties prenantes

Entente de prix pour améliorer le rapport cout/efficacité du pralatrexate

Comme le CEEP convient que le pralatrexate peut procurer un bénéfice clinique net, il propose aux autorités sanitaires de négocier une entente de prix ou une structure de cout qui permettrait de faire en sorte que le rapport cout/efficacité du pralatrexate devienne acceptable. Pour compenser l'incertitude considérable quant à l'ampleur et à la nature du bénéfice, le Comité conclut que le cout du pralatrexate pour le régime public d'assurance médicaments ne saurait dépasser celui de la romidepsine.

Choisir entre le pralatrexate et la romidepsine

Parce que les données probantes disponibles sont insuffisantes, le CEEP ne peut formuler une recommandation éclairée quant au choix entre le pralatrexate et la romidepsine dans le traitement du LTP récidivant ou réfractaire. En raison de l'incertitude des données sur l'efficacité comparative et du cout similaire des deux médicaments, rien ne dit que le pralatrexate est plus couteux et moins efficace que la romidepsine ou l'inverse, qu'il est moins couteux et plus efficace qu'elle. Le Comité estime que le choix entre ces deux médicaments pour traiter le LTP récidivant/réfractaire sera probablement fonction du cout global relatif, de l'offre de traitements, des valeurs et des préférences du patient et de facteurs cliniques comme la tolérance aux évènements indésirables. À l'heure actuelle, rien de probant ne soutient ni ne conteste l'utilisation du pralatrexate après la romidepsine ou l'utilisation de celle-ci après le pralatrexate.

Collecte prospective de données probantes afin de dissiper l'incertitude quant à l'ampleur du bénéfice et du rapport cout/efficacité

Santé Canada a délivré un avis de conformité avec condition au pralatrexate dans l'attente des résultats d'essais cliniques qui confirmeront son bénéfice clinique. Au vu de l'incertitude considérable quant à l'ampleur du bénéfice clinique du pralatrexate dans le traitement du LTP récidivant ou réfractaire, le Comité conclut à la nécessité de collecter des données probantes de manière prospective pour confirmer ce bénéfice clinique et préciser le véritable rapport cout/efficacité du pralatrexate.

Veillez noter que les questions du Groupe consultatif provincial (GCP) sont abordées en détail dans le résumé des délibérations du CEEP et dans un tableau récapitulatif à l'annexe 1.

Résumé des délibérations du CEEP

En vertu du cadre de délibération du CEEP , la recommandation au sujet du remboursement d'un médicament se fonde sur quatre critères :	
Le bénéfice clinique	Les valeurs et les attentes des patients
L'évaluation économique	La faisabilité de l'adoption

Le lymphome à cellules T périphérique (LTP) est un cancer rare, mais d'évolution rapide. Selon les estimations, le nombre de patients atteints d'un LTP récidivant/réfractaire s'élevait à 600 en 2018. La romidepsine ou les traitements classiques, dont la chimiothérapie, constituent le traitement de référence à l'heure actuelle au Canada. Ces régimes thérapeutiques suscitent un faible taux de réponse, une réponse de courte durée et une brève survie globale. Par conséquent, le CEEP, à l'instar du groupe d'orientation clinique (GOC) du PPEA et des cliniciens inscrits, estime qu'il y a un besoin d'options de traitement palliatif plus efficaces dans la prise en charge de ce cancer à l'évolution rapide.

La revue systématique du PPEA porte sur deux études non randomisées du pralatrexate dans le traitement du LTP récidivant/réfractaire (PROPEL et PDX-JP1). L'étude PDX-JP1 est un essai clinique de phase I/II qui s'est déroulé au Japon et dont l'effectif est très peu nombreux comparativement à l'étude PROPEL, essai clinique international de phase II non randomisé. Au vu des limites des essais cliniques à petit échantillon et du risque d'obtenir des estimations incertaines de l'efficacité, le Comité a axé ses délibérations sur l'essai clinique PROPEL. Chez les patients qui ont répondu au traitement par le pralatrexate, les taux de réponse globale et de réponse durable sont modestes. Mais, chez une population atteinte d'une maladie d'évolution rapide qui a reçu déjà de multiples traitements, il est rare d'observer une réponse à long terme. La romidepsine semble produire un taux de réponse et une durée de réponse similaires. La survie globale (SG) médiane avec le pralatrexate est tout de même longue dans ce groupe de patients atteints d'un cancer récidivant/réfractaire d'évolution rapide. Il se peut qu'il y ait un biais de sélection dans l'essai clinique favorisant les patients à la maladie d'évolution plus lente comparativement aux patients pris en charge en réalité dans la pratique clinique.

Le Comité est d'accord avec le GOC qui conclut que le pralatrexate peut également exercer un effet bénéfique, quels que soient le sous-type de LTP et le nombre de traitements systémiques reçus auparavant. Par ailleurs, comme les patients de l'essai clinique PROPEL ont reçu auparavant divers schémas de chimiothérapie, mais qu'ils n'ont pas été traités par la romidepsine par le passé, le Comité convient que le pralatrexate devrait être réservé aux patients qui ont subi déjà au moins un traitement systémique, mais qui n'ont pas été traités par la romidepsine.

Au réexamen de sa recommandation initiale, le CEEP aborde la rétroaction du demandeur, qui souhaiterait que le critère de remboursement soit revu afin d'éliminer la restriction au sujet des patients traités auparavant par la romidepsine. Le demandeur est d'avis que l'exclusion d'un traitement systémique antérieur par la romidepsine va à l'encontre du besoin en options de traitements additionnelles et réduira les possibilités de traitement pour les patients chez qui la romidepsine a échoué. Le groupe de défense des intérêts des patients s'oppose lui aussi à cette restriction, faisant valoir que les options sont peu nombreuses dans le traitement du LTP récidivant/réfractaire et que l'on devrait offrir les deux médicaments, le pralatrexate et la romidepsine. De plus, le demandeur estime que le médicament qui n'est pas choisi devrait être offert en second si le premier échoue, puisque les mécanismes d'action et le moment où se sont déroulés les essais cliniques sur le pralatrexate et la romidepsine sont différents. Dans son rapport d'orientation clinique final, le GOC se dit d'accord avec le demandeur et le groupe de défense des patients. Enfin, le demandeur ajoute qu'aucune donnée probante ne soutient que l'un des médicaments soit plus efficace que l'autre.

Les données probantes issues de l'essai clinique de phase II non randomisé PROPEL démontrent un taux de réponse globale et une réponse durable modestes dans le traitement du LTP récidivant ou réfractaire à divers schémas de chimiothérapie. Les patients de cet essai clinique n'ont pas été traités auparavant par la romidepsine; et aucune donnée probante n'appuie ou ne conteste l'utilisation du pralatrexate après la romidepsine. Le CEEP réitère sa conclusion selon laquelle il ne peut recommander l'élimination de la restriction au sujet d'un traitement antérieur par la romidepsine en l'absence de données probantes, même si le pralatrexate pourrait procurer un bénéfice clinique net.

Le demandeur n'a offert aucune donnée probante soutenant ou contestant l'utilisation séquentielle du pralatrexate et de la romidepsine, quel que soit l'ordre. L'analyse économique soumise prévoit le traitement symptomatique optimal si la maladie progresse, mais pas de traitement actif. Qui plus est, l'analyse d'impact budgétaire soumise tient compte d'une combinaison de tous les traitements offerts, y compris la romidepsine, dans la détermination des parts de marché. Le Comité rappelle que cette analyse d'impact budgétaire écarte l'utilisation séquentielle des traitements offerts, ce qui aurait un retentissement important sur le budget. En définitive, les données probantes disponibles sont insuffisantes pour se prononcer de manière éclairée sur le choix entre le

pralatrexate et la romidepsine dans le traitement du LTP récidivant/réfractaire. Le Comité souligne que les cliniciens inscrits jugent eux aussi que les données probantes sont insuffisantes pour effectuer un choix éclairé entre le pralatrexate et la romidepsine. En conclusion, le Comité estime que le choix entre le pralatrexate et la romidepsine dans le traitement du LTP récidivant/réfractaire sera probablement fonction du cout global relatif, de l'offre de traitements, des valeurs et des préférences du patient et de facteurs cliniques comme la tolérance aux événements indésirables.

Quant au profil d'innocuité du pralatrexate, les événements indésirables de grade 3 à 4 les plus courants sont la thrombopénie, la mucosité, la neutropénie et l'anémie. Même si ces événements indésirables peuvent altérer de façon marquée l'état fonctionnel du patient, le Comité conclut que les effets secondaires du pralatrexate peuvent être maîtrisés efficacement par des reports de dose. Par ailleurs, comme les essais cliniques recensés n'ont pas collecté de données sur la qualité de vie (QDV), l'effet du pralatrexate sur la qualité de vie du patient est inconnu. Le Comité ne peut donc rien dire quant au retentissement du traitement par le pralatrexate sur la QDV des patients.

En l'absence de comparaisons directes entre le pralatrexate et d'autres traitements pertinents au Canada, le CEEP examine les données probantes issues de deux comparaisons de traitements indirectes (CTI). La première analyse est une analyse cas-témoins appariés offrant une estimation de l'effet du traitement par le pralatrexate comparativement au traitement classique (chimiothérapie) dans un groupe témoin historique. L'analyse comporte des limites, notamment le biais de sélection inhérent aux études rétrospectives et l'omission de variables importantes dans l'appariement, source d'une incertitude considérable dans l'estimation de la SG comparative. Il est difficile d'interpréter les données soumises et d'en tirer une conclusion. Pour ce qui est de la seconde analyse, il s'agit d'une comparaison indirecte deux à deux ajustée (CIA) comparant le pralatrexate à la romidepsine dans le traitement du LTP récidivant ou réfractaire. Le Comité et le GOC s'entendent pour dire que c'est la comparaison la plus pertinente. Les caractéristiques de référence des patients de l'essai clinique PROPEL et celles des patients de l'essai clinique sur la romidepsine sont similaires, et la comparaison indirecte ajustée ne détecte pas de différences significatives entre les deux groupes de traitement pour ce qui est de la SG et de la survie sans progression (SSP). Cette seconde analyse comporte elle aussi des limites, notamment l'incertitude des données sur la SG dans les deux essais cliniques et un biais possible provenant de différences inconnues entre les essais. Tout compte fait, le Comité conclut à l'impossibilité de tirer une conclusion définitive à propos de l'efficacité comparative du pralatrexate dans le traitement du LTP récidivant/réfractaire.

En raison du devis de phase II sans répartition aléatoire de l'essai clinique PROPEL, il y a une incertitude considérable au sujet de l'ampleur du bénéfice clinique du pralatrexate comparativement à celui de la chimiothérapie ou de la romidepsine. Néanmoins, le CEEP conclut à la possibilité d'un bénéfice clinique net du traitement par le pralatrexate au vu de l'activité durable observée chez les patients qui ont répondu au traitement. Il rappelle l'évolution rapide du LTP, le nombre limité d'options de traitement efficaces et la possibilité de maîtriser les effets secondaires du pralatrexate. Au vu de l'incertitude considérable au sujet de l'ampleur du bénéfice clinique du pralatrexate dans le traitement du LTP récidivant ou réfractaire, le Comité préconise la collecte prospective de données probantes afin de confirmer le bénéfice clinique du médicament.

Le CEEP se penche sur les commentaires à propos du pralatrexate d'un groupe de défense des intérêts des patients. Seuls quelques-uns des patients ayant offert des observations ont été traités par le pralatrexate. Les aspects importants pour les patients sont un choix d'options de traitement, une survie et une rémission plus longues et une meilleure maîtrise de la maladie. Certains patients préfèrent la durée de perfusion plus courte, comme avec le pralatrexate, que celle nécessaire pour d'autres traitements dont la chimiothérapie et la romidepsine. Les patients atteints d'un LTP récidivant/réfractaire sont prêts à tolérer des effets secondaires importants si le traitement est efficace. Dans l'ensemble, le pralatrexate est conforme aux valeurs et aux attentes des patients en ce qu'il constitue une autre option thérapeutique qui pourrait maîtriser la maladie et dont les effets secondaires sont gérables.

Le Comité délibère à propos du rapport cout/efficacité du pralatrexate. L'analyse de référence soumise compare le pralatrexate au traitement symptomatique optimal (TSO) (chimiothérapies classiques). Une analyse de scénario comparant le pralatrexate à la romidepsine est également présentée. Dans la comparaison entre le pralatrexate et le TSO, le groupe d'orientation économique (GOE) du PPEA en arrive à une vaste gamme d'estimations du rapport cout-efficacité différentiel (RCED), toutes illustrant la non-rentabilité du médicament. En raison du devis non comparatif de l'essai clinique de phase II et des limites de l'analyse cas-témoins appariés étayant l'efficacité comparative du pralatrexate et du TSO (chimiothérapies classiques), l'ampleur du bénéfice du pralatrexate est éminemment incertaine et ainsi en est-il du rapport cout/efficacité du médicament. Le facteur qui influe le plus sur le cout différentiel est la durée de traitement par le pralatrexate. Les facteurs qui influent le plus sur l'effet différentiel sont le bénéfice à long terme du pralatrexate, l'horizon temporel et la méthode d'extrapolation de la survie. En fait, l'ampleur du bénéfice à long terme que procure le pralatrexate est inconnue en raison de l'absence de données à long terme. Par conséquent, le pralatrexate, au prix indiqué par le fabricant, ne peut être considéré comme étant rentable comparativement au TSO.

Au réexamen de sa recommandation initiale, le Comité se penche sur la rétroaction du demandeur; celui-ci est en désaccord avec le GOE dont la meilleure estimation repose sur la réduction du bénéfice clinique après deux ans et le maintien du coût élevé du pralatrexate en raison de la poursuite du traitement à long terme. Le demandeur estime que si l'hypothèse veut que le bénéfice du pralatrexate après deux ans soit réduit de 50 %, alors la durée de traitement par le pralatrexate ne devrait pas dépasser la durée de traitement dans l'essai clinique.

En réaction à ce commentaire, le GOE présente une nouvelle analyse dans son rapport d'orientation économique finale, fondée sur l'hypothèse selon laquelle le traitement par le pralatrexate dure deux ans au maximum, pour estimer le RCED. À la limite supérieure des RCED, le pralatrexate n'est toujours pas rentable comparativement au TSO, au prix indiqué.

Quant à la comparaison entre le pralatrexate et la romidepsine, les meilleures estimations du RCED par le GOE dans plusieurs de ses analyses indiquent que le pralatrexate est dominé par la romidepsine (il est plus coûteux et moins efficace que la romidepsine), tandis que l'estimation du RCED par le demandeur donne à penser que le pralatrexate est l'option dominante par rapport à la romidepsine (il est moins coûteux et plus efficace que la romidepsine). L'analyse de CIA soumise ne démontre aucune différence significative entre le pralatrexate et la romidepsine quant à la SG et à la SSP. À l'instar du GOE, le CEEP souligne la grande incertitude au sujet des estimations de l'efficacité comparative qui se répercute dans les estimations du rapport coût/efficacité. Il partage également l'avis du GOE qui estime que la perte de médicament a une incidence importante sur le coût différentiel du pralatrexate comparativement au TSO et à la romidepsine, puisque l'utilisation de l'excédent pour un autre patient est improbable dans cette population de patients peu nombreuse. En définitive, le Comité préconise que le coût du pralatrexate pour le régime public d'assurance médicaments ne dépasse pas celui de la romidepsine au vu de l'incertitude considérable au sujet de l'ampleur et de la nature du bénéfice du pralatrexate.

En ce qui a trait aux facteurs pouvant avoir une incidence sur la faisabilité de la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement conditionnel du pralatrexate dans le traitement du LTP récidivant/réfractaire, le fait que le pralatrexate est administré en bol intraveineux et que le temps d'occupation du fauteuil est plus court qu'avec les traitements actuels facilite la mise en œuvre. Par ailleurs, le Groupe consultatif provincial (GCP) a demandé des précisions quant à l'ordre des traitements, à la durée du traitement par le pralatrexate et aux critères d'admissibilité au traitement pour les patients atteints d'un LTP récidivant/réfractaire. En ce moment, les données probantes, insuffisantes, ne permettent pas de faire un choix éclairé entre le pralatrexate et la romidepsine en vue du traitement du LTP récidivant/réfractaire. En raison de l'incertitude des données sur l'efficacité comparative et du coût similaire des deux médicaments, rien ne dit que le pralatrexate est plus coûteux et moins efficace que la romidepsine ou l'inverse, qu'il est moins coûteux et plus efficace qu'elle. Le choix entre ces deux médicaments sera probablement fonction du coût global relatif, de l'offre de traitements, des valeurs et des préférences du patient et de facteurs cliniques comme la tolérance aux événements indésirables. De plus, le CEEP et le GOC s'entendent pour dire qu'il est raisonnable de penser que les résultats observés dans l'essai clinique PROPEL sont représentatifs des résultats escomptés dans le traitement de tous les cas de LTP, quel que soit le sous-type, étant donné qu'ils ont en commun les caractéristiques cliniques, la réponse au traitement, le pronostic et l'évolution après la rechute.

Enfin, le CEEP estime que la part de marché prévue du pralatrexate est sous-estimée dans l'analyse d'impact budgétaire soumise, car le demandeur a sous-estimé la part de marché et le nombre de patients admissibles au traitement par le pralatrexate. Qui plus est, l'impact budgétaire proposé prend en considération une combinaison de tous les traitements offerts, y compris la romidepsine, dans les trois premières années pour déterminer la part de marché. L'analyse d'impact budgétaire fait abstraction de l'utilisation séquentielle des traitements offerts, ce qui aurait une incidence substantielle sur le budget.

LES PREUVES EN BREF

Le Comité d'experts en examen (CEEP) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS a délibéré sur ce qui suit :

- une revue systématique du PPEA;
- des volets du rapport d'orientation clinique précisant le contexte clinique;
- une évaluation du modèle économique et de l'analyse d'impact budgétaire du fabricant;
- les conseils des groupes d'orientation clinique et économique du PPEA;
- les observations d'un groupe de défense des intérêts des patients, Lymphome Canada (LC);
- les commentaires de cliniciens inscrits;
- les commentaires du Groupe consultatif provincial (GCP) du PPEA.

Des commentaires sur la recommandation initiale du CEEP transmis par :

- un groupe de défense des intérêts des patients, Lymphome Canada;
- un groupe de cliniciens, le comité consultatif sur la pharmacothérapie en hématologie d'Action Cancer Ontario;
- le GCP;
- le demandeur, Servier Canada.

Dans sa recommandation initiale, le CEEP préconise le remboursement du pralatrexate (Foloty) dans le traitement du lymphome T périphérique récidivant ou réfractaire à la condition que le cout de pralatrexate pour le régime public d'assurance médicaments soit inférieur à celui de la romidepsine.

D'après la rétroaction au sujet de cette recommandation initiale, le fabricant, le GCP et le groupe de défense des patients l'appuient en partie, alors que le groupe de cliniciens inscrits y est favorable.

Bénéfice clinique global

Portée de la revue systématique du PPEA

Le but de la revue systématique consiste à évaluer l'efficacité et l'innocuité du pralatrexate (Foloty) dans le traitement du lymphome T périphérique récidivant ou réfractaire.

Étude retenue : une étude de phase II non randomisée

La revue systématique du PPEA porte sur deux essais cliniques : PROPEL et PDX-JP1, mais s'attarde plus particulièrement à l'essai clinique PROPEL parce que l'essai clinique PDX-JP1 est une étude de phase I/II à l'effectif très peu nombreux (n = 25) qui risque d'offrir une estimation de l'efficacité incertaine. Donc, la revue systématique et l'évaluation critique du PPEA ainsi que les délibérations du CEEP sont axées sur l'essai clinique de phase II PROPEL dont l'effectif est plus nombreux (n = 111).

L'étude PROPEL est un essai clinique de phase II ouvert, multicentrique, international, sans répartition aléatoire et à un seul groupe qui s'est déroulé dans 25 établissements aux États-Unis, en Europe et au Canada; elle évalue l'efficacité et l'innocuité du pralatrexate dans le traitement du LTP récidivant ou réfractaire.

La revue systématique offre aussi de l'information contextuelle sur les deux comparaisons de traitements indirectes soumises pour pallier l'absence d'essais cliniques comparatifs randomisés (ECR) comparant le pralatrexate à des options pertinentes, soit une analyse cas-témoins appariés comparant le pralatrexate à la chimiothérapie dans une cohorte témoin historique et une comparaison indirecte deux à deux ajustée comparant le pralatrexate et la romidepsine.

Population étudiée : patients ayant reçu déjà plusieurs traitements systémiques, à savoir une médiane de trois

Les principaux critères d'admissibilité sont l'âge minimal de 18 ans, un diagnostic de LTP selon la classification REAL (Revised European-American Lymphoma) et de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), la progression de la maladie après un traitement antérieur sans limites pour ce qui est du nombre de traitements antérieurs et un indice fonctionnel ECOG de 0 à 2. Les patients ayant subi une allogreffe de cellules souches sont exclus.

L'âge médian des patients de l'essai clinique PROPEL est de 58 ans (fourchette de 21 à 85 ans), 36 % des patients sont âgés de plus de 65 ans. La majorité des patients sont des hommes (68 %), sont de race blanche (72 %), ont un indice fonctionnel ECOG de 0 ou de 1 (84 %) et sont atteints d'un LTP du sous-type sans autre précision (53 %). La période médiane écoulée depuis le diagnostic est de 15,6 mois. L'effectif a subi plusieurs traitements déjà au moment de l'admission, soit une médiane de trois traitements généraux antérieurs (fourchette de 1 à 13), et 18 % de l'effectif a reçu cinq traitements ou plus. Les patients réfractaires à tous leurs traitements antérieurs, qui n'ont manifesté aucun signe de réponse au traitement, sont en proportion de 24 % de l'effectif (n = 26), alors que 63 % des patients de l'étude (n = 69) n'ont pas répondu à leur dernier traitement antérieur; enfin, 18 patients (16 %) ont rechuté après la greffe de cellules souches avant l'admission à l'étude.

Dans sa rétroaction au sujet de la recommandation initiale du CEEP, le demandeur a des réserves au sujet du critère de remboursement voulant que le pralatrexate soit remboursé dans le traitement du LTP récidivant ou réfractaire après un traitement général antérieur, sauf s'il s'agit de la romidepsine. Le demandeur estime que ce critère excluant la romidepsine comme traitement général antérieur va à l'encontre du besoin d'options de traitement supplémentaires et réduira les possibilités de traitement pour les patients chez qui la romidepsine a échoué.

À cela, le GOC répond en précisant la justification du CEEP pour réserver le pralatrexate aux patients qui n'ont pas reçu la romidepsine, à savoir qu'aucun des patients admis à l'essai clinique pivot de phase II étudiant le pralatrexate dans le traitement du LTP récidivant n'a été traité par la romidepsine auparavant. Toutefois, le fait qu'aucun d'eux n'ait été traité par ce médicament tient en réalité au moment où se sont déroulés les essais cliniques pivots plutôt qu'à des données probantes montrant que la romidepsine réduit ou élimine la possibilité de répondre au traitement par le pralatrexate. L'essai clinique de phase II sur le pralatrexate a été mené avant que la romidepsine soit d'usage répandu dans le traitement du LTP. Il y a un grand besoin à combler en ce qui a trait à des traitements efficaces du LTP récidivant. Et il y a un besoin aussi grand à combler pour ce qui est du traitement du LTP récidivant qui n'a pas répondu à la romidepsine. Ne pas offrir l'accès au pralatrexate dans ces cas revient à refuser à ces patients la chance de répondre au traitement par le pralatrexate.

Le Comité a pris en considération la rétroaction du demandeur et l'opinion du GOC au sujet de l'utilisation du pralatrexate après la romidepsine. Cependant, il réitère sa conclusion selon laquelle il ne peut recommander l'élimination de la restriction au sujet d'un traitement antérieur par la romidepsine en l'absence de données probantes, même si le pralatrexate pourrait procurer un bénéfice clinique net.

Le pralatrexate est injecté par bol intraveineux en trois à cinq minutes à une dose de 30 mg/m² une fois par semaine pendant six semaines, puis succède une semaine sans traitement (cycle de sept semaines). Le traitement se poursuit pendant deux ans au maximum; il cesse en cas de progression de la maladie, d'instauration d'un autre traitement anticancéreux, d'apparition d'effets toxiques inacceptables, de retrait du consentement, de décès ou si l'investigateur ou le commanditaire en décide ainsi. Le protocole a été modifié pour autoriser la poursuite du traitement plus longtemps que 24 mois si l'investigateur traitant juge que le traitement est bénéfique. La durée de traitement médiane dans l'essai clinique PROPEL est de 70 jours (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 39 à 86) ou 2,0 cycles. L'intensité de dose relative (dose cumulée réelle comparativement à dose cumulée prévue) est de 80 %. Tous les patients reçoivent un supplément de vitamines, soit de la vitamine B12 et de l'acide folique, durant le traitement par le pralatrexate. Ce supplément a été offert avant l'amorce du traitement par le pralatrexate aux patients dont les taux d'acide méthylmalonique et d'homocystéine sont élevés.

Principaux résultats quant à l'efficacité : taux de réponse objective modéré et durée de la réponse significative

Les principaux critères d'évaluation de l'efficacité qu'examine le CEEP sont le taux de réponse objective (TRO; réponse complète [RC] + RC non confirmée + réponse partielle [RP]), principal critère d'évaluation de l'essai clinique, et la durée de la réponse (DR), critère d'évaluation secondaire de l'essai clinique.

Au terme de la mise à jour de la base de données en août 2009, le TRO selon les critères IWC (International Workshop Criteria) est de 29 % (n = 32; IC à 95 % de 21 % à 39 %), la majorité des patients (18 %; n = 20) manifestant une RP, alors que certains présentent une RC (10 %; n = 11). Des 69 patients n'ayant pas répondu à leur dernier traitement antérieur, 17 (25 %) répondent au traitement par le pralatrexate. Des 26 patients considérés comme étant réfractaires aux traitements antérieurs, 5 (19 %) répondent au pralatrexate. Dans les analyses par sous-groupes, le TRO va de 8 % à 38 %.

Les principaux résultats secondaires examinés par le CEEP sont la DR, la SSP et la SG. Chez les patients qui manifestent une réponse au traitement, la DR médiane selon les critères IWC est de 10,1 mois (IC à 95 % de 3,4 mois à non estimable). La SSP médiane des patients évaluable, selon les critères IWC, est de 3,5 mois (IC à 95 % de 1,7 à 4,8) et la SSP va de 1,0 à 23,9 mois. La SG médiane est de 14,5 mois (IC à 95 % de 10,6 à 22,5) et la SG va de 1,0 à 24,1 mois.

Résultats rapportés par les patients : non mesurés

L'essai clinique PROPEL ne mesure pas la qualité de vie ni les résultats rapportés par les patients. Le CEEP ne peut donc se prononcer sur l'incidence du pralatrexate sur la qualité de vie.

Limites : absence de données comparatives directes avec des comparateurs pertinents (chimiothérapie ou romidepsine)

En l'absence d'ECR comparant directement le pralatrexate à des options pertinentes (romidepsine, chimiothérapie), une analyse cas-témoins appariés est effectuée pour offrir une estimation de l'effet du traitement par le pralatrexate comparativement à celui de traitements classiques (chimiothérapie principalement) dans un groupe témoin historique. L'information sur la cohorte témoin historique provient d'une base de données internationale renfermant des données probantes en situation réelle d'utilisation issues de quatre ensembles de données des États-Unis, d'Europe et de Corée. Seules les données sur la SG sont analysées, car les ensembles de données ne sont pas uniformes dans leur collecte d'autres indicateurs de résultat d'intérêt, dont le taux de réponse, l'innocuité, la qualité de vie et la SSP. Les groupes sont appariés sur les scores de propension pour obtenir une estimation

comparative de la SG chez les patients traités par le pralatrexate et les patients de la cohorte historique. L'appariement des patients de la cohorte historique et des patients de l'essai clinique PROPEL est fonction des variables que voici : histologie OMS, nombre de traitements antérieurs, âge au diagnostic et sexe. Le processus d'appariement a réduit la taille de l'effectif historique, qui est ramené de 386 à 80 patients, et celle de l'effectif de l'essai PROPEL, qui est ramené de 109 à 80 patients (n total = 160). L'analyse cas-témoins appariés produit un rapport des risques instantanés (RRI) de 0,43 (IC à 95 % de 0,30 à 0,63), ce qui indique un bénéfice de SG important avec le pralatrexate comparativement au bénéfice des traitements dans la cohorte historique. La SG médiane estimée des patients traités par le pralatrexate est de 15,2 mois (IC à 95 % de 11,4 à 25,6), alors que celle des patients de la cohorte historique est de 4,1 mois (IC à 95 % de 2,6 à 5,8). L'équipe de spécialistes de la méthodologie du PPEA a cerné des limites dans cette analyse, notamment le grand risque de biais de sélection inhérent à la nature rétrospective des données historiques comparatives et l'omission de variables importantes dans le processus d'appariement, ce qui peut avoir une influence confusionnelle sur l'estimation de l'effet du traitement.

À la demande du PPEA, le demandeur a effectué une comparaison de traitements indirecte (CTI) sous la forme d'une comparaison indirecte deux à deux ajustée (CIA) pour évaluer l'efficacité relative du pralatrexate et de la romidepsine, comparateur pertinent de l'avis du GCP et du GOC. La CIA reprend les résultats sur l'efficacité de l'essai clinique PROPEL et ceux d'un essai clinique de phase II sur la romidepsine (NCT00426764). Les caractéristiques initiales des patients des deux essais cliniques sont en général similaires sous les aspects démographiques et cliniques. La CIA évalue la SG et la SSP, mais ne se penche pas sur d'autres indicateurs de résultat d'intérêt comme le taux de réponse, l'innocuité ou la qualité de vie. Les données individuelles sur les patients de l'essai clinique PROPEL sont repondérées selon la méthode de pondération inverse de la probabilité estimée par le score de propension; la population repondérée correspond à celle de l'essai clinique sur la romidepsine quant à la distribution des variables utilisées dans l'appariement, c'est-à-dire l'âge, le sexe, la race, l'indice fonctionnel, le sous-type histopathologique, les traitements antérieurs, la maladie réfractaire au dernier traitement antérieur et la greffe de cellules souches. Après l'appariement, l'effectif traité par le pralatrexate est ramené à 82,05 patients. En ce qui a trait à la SG et à la SSP, les résultats d'une CTI naïve (sans ajustement pour tenir compte des différences pour ce qui est des caractéristiques initiales) correspondent à ceux de la CIA. Les deux CTI ne constatent pas de différences significatives entre le pralatrexate et la romidepsine pour ce qui est de la SG (CIA : RRI de 0,88 [0,63 à 1,23]) et de la SSP (CIA : 1,28 [0,94 à 1,73]). Pour l'équipe de spécialistes de la méthodologie du PPEA, la CIA des deux essais cliniques est appropriée en raison de leur similitude; néanmoins, certaines limites sont à prendre en considération dans l'interprétation des résultats, notamment les limites des données sur la SG des deux essais cliniques et un biais possible provenant de différences inconnues entre les essais.

Innocuité : profil d'innocuité acceptable

Dans l'essai clinique PROPEL, tous les patients traités par le pralatrexate subissent des événements indésirables (EI) survenant pendant le traitement. Les EI les plus courants, tous grades confondus, sont la mucosite (71 %), la nausée (41 %), la thrombopénie (41 %) et la fatigue (36 %); les EI de grade 3/4 les plus fréquents sont la thrombopénie (33 %), la mucosite (22 %), la neutropénie (22 %) et l'anémie (18 %). La durée moyenne de la mucosite de grade 2 ou plus est de 14 jours.

La plupart des patients (n = 106, 95 %) ont subi un EI à tout le moins, que les investigateurs évaluent comme étant possiblement, probablement ou assurément attribuable au pralatrexate. La fréquence des EI graves (EIG) est de 45 % (n =50) dans l'essai clinique; les EIG les plus courants sont la pyrexie (7 %), la mucosite (5 %), la neutropénie fébrile (5 %), la déshydratation (4 %) et la dyspnée (4 %), et la majorité est réversible ou maîtrisable grâce à une modification de la dose.

Dans une proportion de 23 % (n =26), des patients cessent le traitement pour cause d'EI; ces EI sont la mucosite (6 %) et la thrombopénie (5 %). Huit décès surviennent dans les 30 jours de la dernière dose de pralatrexate.

Besoin et fardeau de la maladie : maladie rapidement évolutive pour laquelle les traitements sont limités

Le lymphome T périphérique est un cancer rare, mais d'évolution rapide. Le nombre de patients atteints d'un LTP récidivant/réfractaire est relativement petit; selon les estimations, il y avait 600 patients au Canada en 2018. Le traitement de référence actuel du LTP récidivant/réfractaire au pays est la romidepsine ou la chimiothérapie classique. Mais, le taux de réponse à ces traitements est relativement faible, la réponse est de courte durée et la survie globale est brève. Il y a donc un besoin d'options de traitement palliatif plus efficaces.

Commentaires de cliniciens inscrits : besoin d'autres options de traitement du LTP pour les patients qui rechuteront tôt ou tard

Selon les cliniciens, le principal avantage du pralatrexate tient au taux de réponse élevé et à la réponse durable chez une population de patients qui ont déjà reçu de multiples traitements, tel que l'illustre l'essai clinique PROPEL. Ils ajoutent que le pralatrexate induit

une réponse durable sans égard à l'âge, au sous-type histologique, au nombre de traitements antérieurs ou au recours antérieur au méthotrexate ou à la greffe de cellules souches autologue, ce qui en fait une option digne de considération dans tous les cas de LTP récidivant ou réfractaire. De plus, les effets toxiques du médicament semblent maîtrisables. Les cliniciens insistent sur le besoin en nouveaux traitements dans cette indication, car la plupart des patients atteints d'un LTP n'obtiendront pas une rémission complète ou rechuteront tôt ou tard. Ils estiment que le pralatrexate représente une autre option dans le traitement du LTP récidivant ou réfractaire.

Valeurs et attentes des patients

Valeurs des patients au sujet du traitement : un plus grand choix de traitements, une rémission et une survie plus longues

L'organisme Lymphome Canada fait valoir le grand besoin en options de traitement du LTP récidivant/réfractaire. À l'heure actuelle, il n'y a pas de traitement standard de la plupart des sous-types de LTP; la maladie récidive après le traitement de première intention ou par la suite. Les symptômes mentionnés par les répondants sont la fatigue, l'enflure au cou, à l'aisselle, à l'aîne, près des oreilles ou des coudes (en raison de l'enflure des nœuds lymphatiques), les sueurs nocturnes, l'éruption cutanée, la fièvre et la perte de poids. La rémission et la survie prolongée sont éminemment importantes pour les patients. Les effets secondaires les plus fréquents chez les patients traités par le pralatrexate sont les ulcères buccaux et la mucosite, puis viennent l'anémie, la leucopénie et la baisse de la numération plaquettaire. Les patients atteints d'un LTP récidivant/réfractaire sont prêts à tolérer d'importants effets secondaires si le traitement est efficace. De plus, certains patients trouvent avantageuse la brièveté de la perfusion du pralatrexate comparativement à la perfusion plus longue pour les médicaments offerts dans le traitement de la maladie, dont la chimiothérapie et la romidepsine.

ÉVALUATION ÉCONOMIQUE

Modèle économique présenté : analyse cout/utilité

Le groupe d'orientation économique (GOE) du PPEA a évalué une analyse cout/utilité de pralatrexate comparé au traitement symptomatique optimal (TSO) comprenant principalement des chimiothérapies et une analyse de scénario où le pralatrexate est comparé à la romidepsine dans le traitement du LTP récidivant ou réfractaire. Le modèle comprend trois états de santé : avant la progression de la maladie, la progression de la maladie (ou après) et le décès.

Fondement du modèle économique : comparaisons de traitements indirectes (analyse cas-témoins appariés et comparaison indirecte deux à deux ajustée)

Les couts pris en compte dans l'analyse sont les couts d'acquisition et d'administration des médicaments et le cout des soins médicaux continus.

Les effets cliniques pris en compte dans l'analyse sont les prévisions de survie globale, de survie sans progression et les valeurs d'utilité.

Les paramètres d'efficacité et d'innocuité du pralatrexate sont étayés par les données de l'essai clinique PROPEL. La SSP et la SG sont extrapolées selon des fonctions paramétriques adaptées aux données individuelles des patients de l'essai. Une analyse cas-témoins appariés englobant une analyse rétrospective de plusieurs cohortes de multiples registres de données renseigne la SG dans le groupe du TSO. Le groupe de patients qui ne répondent pas au pralatrexate sert d'indicateur de substitution dans l'extrapolation de la SSP avec le TSO. L'analyse de scénario comparant le pralatrexate et la romidepsine s'appuie sur une comparaison indirecte deux à deux ajustée reprenant les résultats sur l'efficacité de l'essai PROPEL et un essai clinique de phase II sur la romidepsine (NCT00426764).

Le modèle repose sur l'hypothèse voulant qu'une fois que la maladie progresse, tous les patients reçoivent le traitement palliatif optimal jusqu'à leur décès (donc, pas de traitement anticancéreux actif).

Couts liés au médicament : cout de médicament élevé

Le pralatrexate coûte 2 108,63 \$ la fiole de 20 mg à usage unique. À la dose recommandée de 30 mg/m² IV une fois par semaine pendant six semaines sur sept et à une intensité de dose de 80 % comme dans l'essai clinique PROPEL, le pralatrexate coûte 16 486,33 \$ par mois, sans compter la perte (gaspillage) de médicament.

Le cout du TSO est celui d'une combinaison de monochimiothérapie et de polychimiothérapie et il est d'environ 1 625,59 \$ par cycle par mois.

La romidepsine coute 2 582 \$ le flacon de 10 mg. À la dose recommandée de 14 mg/m² par la voie intraveineuse les jours 1, 8 et 15 d'un cycle de 28 jours, la romidepsine coute 20 910,64 \$ par mois, sans compter la perte (gaspillage) de médicament.

Estimation du rapport cout/efficacité : incertitude substantielle quant à l'effet différentiel

Dans la comparaison entre le pralatrexate et le TSO, la gamme des estimations du RCED par le GOE est étendue (limite inférieure de 189 133 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité [AVAQ] et limite supérieure de 479 307 \$ l'AVAQ), alors que le demandeur l'estime à 254 022 \$ l'AVAQ. Les hypothèses sur lesquelles se fondent les estimations du GOE vont comme suit :

- raccourcissement de l'horizon temporel qui est ramené de 10 ans à 5 ans pour concorder avec l'opinion d'experts quant à l'évolution clinique du LTP récidivant/réfractaire, comme le souligne le GOC du PPEA;
- réduction du bénéfice clinique après deux ans, période de l'essai clinique, pour tenir compte de l'incertitude quant au bénéfice à long terme du pralatrexate;
- modification de la méthode d'extrapolation de la SG et de la SSP;
- mêmes valeurs d'utilité dans l'état avant la progression de la maladie.

En raison du devis non comparatif de l'essai clinique de phase II et des limites de l'analyse cas-témoins appariés étayant l'efficacité comparative du pralatrexate et du TSO, l'ampleur du bénéfice du pralatrexate est éminemment incertaine et ainsi en est-il du rapport cout/efficacité différentiel du médicament. Selon le GOE, l'estimation la plus juste est sans doute proche de la limite supérieure estimée en raison de l'incertitude considérable au sujet de l'ampleur du bénéfice à long terme du pralatrexate. Cette estimation repose sur le scénario voulant que le bénéfice clinique diminue de 50 % après deux ans, la durée de l'essai clinique, que les valeurs d'utilité dans l'état avant la progression de la maladie soient les mêmes et que l'horizon temporel soit de cinq ans. De plus, le RCED est probablement plus élevé du fait que le gaspillage est sans doute inévitable, puisque l'utilisation de l'excédent pour un autre patient est improbable dans cette population de patients peu nombreuse. Tout compte fait, l'ampleur du bénéfice à long terme que procure le pralatrexate est inconnue en raison de l'absence de données à long terme. Par conséquent, le pralatrexate, au prix indiqué par le fabricant, ne peut être considéré comme étant rentable comparativement au TSO (chimiothérapies).

Dans sa rétroaction au sujet de la recommandation initiale du CEEP, le demandeur fait valoir que si la limite supérieure estimée par le GOE repose sur l'hypothèse voulant que le bénéfice du pralatrexate après deux ans soit réduit de 50 %, alors la durée de traitement par le pralatrexate ne devrait pas dépasser la période de traitement dans l'essai clinique.

À cet égard, le GOE est d'accord avec le demandeur sur ses commentaires au sujet cout du pralatrexate dans l'analyse de scénario selon lequel le bénéfice du pralatrexate est réduit de 50 % après deux ans. Le demandeur propose de prendre en considération le scénario d'utilisation de 38 flacons fondé sur la durée de traitement médiane dans l'essai clinique PROPEL. Le modèle économique soumis par le demandeur comporte l'option d'un traitement maximum de deux ans par le pralatrexate; donc, le GOE a utilisé cette option dans son analyse du bénéfice clinique réduit de 50 % après deux ans. Le GOE n'est pas d'accord avec le demandeur qui suggère que l'estimation du cout du pralatrexate soit fondée sur la durée de traitement médiane de l'essai clinique PROPEL (38 flacons), car cela ne concorde pas avec la SSP modélisée par des fonctions paramétriques. D'après les analyses du GOE, le pralatrexate n'est toujours pas rentable comparativement au TSO (chimiothérapies) au prix indiqué.

Quant à la comparaison entre le pralatrexate et la romidepsine, les meilleures estimations du RCED par le GOE dans plusieurs de ses analyses indiquent que le pralatrexate est dominé par la romidepsine (il est plus couteux et moins efficace que la romidepsine), tandis que l'estimation du RCED par le demandeur donne à penser que le pralatrexate est l'option dominante par rapport à la romidepsine (il est moins couteux et plus efficace que la romidepsine). L'analyse de CIA soumise ne démontre aucune différence significative entre le pralatrexate et la romidepsine quant à la SG et à la SSP. Donc, le GOE a fixé à un le RRI pour ce qui est de la SSP et de la SG dans toutes ses analyses. De plus, différentes courbes paramétriques sont utilisées pour estimer la SSP et la SG. Le GOE souligne la grande incertitude au sujet des estimations de l'efficacité comparative qui se répercute dans les estimations du rapport cout/efficacité.

FAISABILITÉ DE L'ADOPTION

Aspects à prendre en considération dans la mise en œuvre et impact budgétaire : le gaspillage est préoccupant, l'analyse d'impact budgétaire est grandement sous-estimée

Le pralatrexate est administré en bol intraveineux et le temps d'occupation du fauteuil est plus court qu'avec les traitements actuels, ce qui facilite la mise en œuvre. Toutefois, la question de la perte de médicament est préoccupante, puisque l'utilisation de l'excédent pour un autre patient est improbable dans cette population de patients peu nombreuse. Par ailleurs, le Groupe consultatif provincial (GCP) a soulevé des enjeux dans la mise en œuvre, notamment l'ordre des traitements, la durée du traitement par le pralatrexate et les critères d'admissibilité au traitement pour les patients atteints d'un LTP récidivant/réfractaire.

Les facteurs ayant une incidence sur l'impact budgétaire sont le nombre de patients admissibles au traitement par le pralatrexate et l'étendue de la part de marché. L'analyse d'impact budgétaire présentée est sous-estimée, car la part de marché prévue du pralatrexate est sous-estimée. Le demandeur a sous-estimé la part de marché et le nombre de patients admissibles au traitement par le pralatrexate. Qui plus est, l'analyse d'impact budgétaire fait abstraction de l'utilisation séquentielle des traitements offerts, ce qui aurait une incidence substantielle sur le budget.

Renseignements sur le médicament et la maladie

Médicament	<ul style="list-style-type: none"> Le pralatrexate est un inhibiteur du métabolisme des folates. La posologie recommandée est de 30 mg/m² en bolus intraveineux en trois à cinq minutes, une fois par semaine pendant six semaines sur sept (cycle de sept semaines). Le traitement se poursuit jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques intolérables.
Cancer	<ul style="list-style-type: none"> Le lymphome à cellules T périphérique (LTP)
Faits et chiffres sur la maladie	<ul style="list-style-type: none"> Les LTP forment un groupe hétérogène représentant de 5 % à 10 % des lymphomes non hodgkiniens au Canada.
Traitement de référence actuel	<ul style="list-style-type: none"> Selon les estimations, 600 patients atteints d'un LTP récidivant/réfractaire seraient admissibles au traitement par le pralatrexate chaque année au Canada.
Limite du traitement actuel	<ul style="list-style-type: none"> Taux de réponse relativement bas, réponse de courte durée, survie globale brève.

Au sujet de la recommandation

Le Comité d'experts en examen du PPEA

Le Comité d'experts en examen (CEEP) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS formule ses recommandations conformément à son cadre de délibération. Voici les membres du Comité et leur fonction :

D ^{re} Maureen Trudeau, oncologue (présidente)	D ^{re} Leela John, pharmacienne
D ^{re} Catherine Moltzan, oncologue (vice-présidente)	D ^r Anil Abraham Joy, oncologue
Daryl Bell, patient substitut	D ^{re} Christine Kennedy, médecin de famille
D ^r Kelvin Chan, oncologue	D ^r Christian Kollmannsberger, oncologue
Lauren Flay Charbonneau, pharmacienne	Cameron Lane, patient
D ^r Matthew Cheung, oncologue	D ^r Christopher Longo, économiste
D ^r Winson Cheung, oncologue	Valerie McDonald, patiente
D ^r Henry Conter, oncologue	D ^{re} Marianne Taylor, oncologue
D ^r Avram Denburg, oncologue-pédiatre	D ^{re} W. Dominika Wranik, économiste

Tous les membres ont participé aux délibérations et au vote sur la recommandation initiale, à l'exception des personnes suivantes :

- Les D^{rs} Kelvin Chan et Winson Cheung qui n'étaient pas présents à la réunion.
- Daryl Bell qui n'a pas voté en raison de sa fonction de patient substitut.

Membres du CEEP lors des délibérations au sujet de la recommandation finale

D ^{re} Maureen Trudeau, oncologue (présidente)	D ^{re} Leela John, pharmacienne
D ^{re} Catherine Moltzan, oncologue (vice-présidente)	D ^r Anil Abraham Joy, oncologue
Daryl Bell, patient substitut	D ^{re} Christine Kennedy, médecin de famille
D ^r Kelvin Chan, oncologue	D ^r Christian Kollmannsberger, oncologue
Lauren Flay Charbonneau, pharmacienne	Cameron Lane, patient
D ^r Matthew Cheung, oncologue	D ^r Christopher Longo, économiste
D ^r Winson Cheung, oncologue	Valerie McDonald, patiente
D ^r Henry Conter, oncologue	D ^{re} Marianne Taylor, oncologue
D ^r Avram Denburg, oncologue pédiatre	D ^{re} W. Dominika Wranik, économiste

Tous les membres ont participé aux délibérations et au vote sur la recommandation finale, à l'exception des personnes suivantes :

- Les D^{rs} Kelvin Chan et Marianne Taylor qui n'étaient pas présents à la réunion.
- Daryl Bell qui n'a pas voté en raison de sa fonction de patient substitut.

Conflits d'intérêts

Tous les membres du Comité d'experts en examen du PPEA sont tenus de se conformer aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts dans le cadre du PPEA; la déclaration de conflits d'intérêts de chaque membre paraît à la page du site Web de l'ACMTS et les membres du CEEP doivent l'actualiser le cas échéant et divulguer les conflits d'intérêts au fur et à mesure. En ce qui concerne l'examen du pralatrexate (Foloty) dans le traitement du LTP, aucun membre n'est en conflit d'intérêts réel, possible ou perçu, et conformément aux *Lignes directrices sur les conflits d'intérêts du PPEA*, aucun membre n'a été exclu du vote. Au vote sur la recommandation finale, aucun membre n'est en conflit d'intérêts réel, possible ou perçu, et conformément aux *Lignes directrices sur les conflits d'intérêts du PPEA*, aucun membre n'a été exclu du vote.

Sources d'information consultées

Pour éclairer ses délibérations, le CEEP a à sa disposition le rapport d'orientation clinique et le rapport d'orientation économique du PPEA, qui comprennent le résumé des observations de groupes de défense des intérêts de patientes, de cliniciens inscrits et du Groupe consultatif provincial ainsi que la version originale des observations de groupes de défense des intérêts de patients. Les rapports d'orientation sont rédigés dans le cadre du processus d'examen du PPEA et sont diffusés sur le site Web. Pour plus de renseignements, veuillez consulter ces rapports d'orientation.

Consultation d'information du domaine public

Pour le PPEA, il est essentiel que les recommandations du CEEP s'appuient sur de l'information pouvant être diffusée publiquement. Toute l'information transmise au CEEP aux fins de délibération est traitée conformément aux lignes directrices de divulgation d'information dans le cadre du PPEA. Il n'y a pas ici d'information qui ne devait pas être divulguée.

Usage de la présente recommandation

La présente recommandation du CEEP ne saurait tenir lieu d'avis ou de conseils professionnels. Elle se veut utile aux dirigeants et aux décideurs du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. La recommandation, à laquelle des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusée à titre d'information et d'éducation exclusivement et elle ne saurait remplacer le discernement ou le jugement du clinicien dans la prise en charge d'un patient en particulier, un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions ni l'avis ou l'opinion en bonne et due forme d'un médecin.

Avis de non-responsabilité

Le PPEA n'offre pas de garantie, et ne saurait être tenu responsable, quant à l'exactitude, à l'exhaustivité ou à l'utilité de l'information, des médicaments, des thérapies, des traitements, des produits, des processus ou des services dont il est question ici. L'information est fournie telle quelle et il revient à l'utilisateur de la vérifier et de consulter un médecin pour savoir si elle s'applique dans son cas. Le PPEA ne saurait être tenu responsable de l'utilisation qui est faite de l'information contenue dans le présent document. Celui-ci se compose d'interprétations, d'analyses et d'opinions à propos de l'information provenant de sociétés pharmaceutiques, de comités de thérapie du cancer et d'autres sources. Le PPEA n'est pas responsable de l'utilisation de ces interprétations, analyses et opinions. Conformément aux principes directeurs qui ont présidé à la création du PPEA, toute constatation énoncée par lui n'est pas contraignante pour un organisme ou un bailleur de fonds. Le PPEA décline par les présentes toute responsabilité quant à l'utilisation faite des rapports qu'il produit (il est ici entendu que le mot « utilisation » désigne, sans toutefois s'y limiter, la décision d'un bailleur de fonds ou d'un autre organisme de faire sienne ou de passer outre une interprétation, une analyse ou une opinion énoncée dans un document du PPEA).

ANNEXE 1 : RÉPONSES DU CEEP AUX QUESTIONS DU GCP SUR LA MISE EN ŒUVRE

Question du GCP	Recommandation du CEEP
<ul style="list-style-type: none"> • L'étude PROPEL est un essai clinique de phase II non comparatif, alors qu'en est-il de la comparaison entre le pralatrexate et la romidepsine, traitement standard actuel du LTP récidivant ou réfractaire? 	<ul style="list-style-type: none"> • La romidepsine étant offerte sur le marché au Canada, c'est le comparateur le plus judicieux. Une comparaison indirecte naïve entre le pralatrexate et la romidepsine montre des taux de réponse et une durée de réponse similaires. La CIA entre le pralatrexate et la romidepsine ne démontre aucune différence de SSP et de SG entre les deux médicaments. Les données probantes disponibles sont insuffisantes pour se prononcer de manière éclairée sur le choix entre le pralatrexate et la romidepsine dans le traitement du LTP récidivant/réfractaire. En raison de l'incertitude des données sur l'efficacité comparative et du cout similaire des deux médicaments, rien ne dit que le pralatrexate est plus couteux et moins efficace que la romidepsine ou l'inverse, qu'il est moins couteux et plus efficace qu'elle. Le choix entre le pralatrexate et la romidepsine dans le traitement du LTP récidivant/réfractaire sera probablement fonction du cout global relatif, de l'offre de traitements, des valeurs et des préférences du patient et de facteurs cliniques comme la tolérance aux événements indésirables.
<ul style="list-style-type: none"> • La demande de remboursement ne mentionnant que le traitement du LTP récidivant ou réfractaire, quels sont au juste les critères d'admissibilité au traitement? • Les LTP formant un groupe hétérogène de lymphomes d'évolution rapide de plusieurs sous-types, quels sous-types se prêteront au traitement par le pralatrexate? • Quels sont le nombre et la nature des traitements reçus auparavant par les patients de l'essai clinique? 	<ul style="list-style-type: none"> • Il est raisonnable de penser que les résultats observés dans l'essai clinique PROPEL sont représentatifs des résultats escomptés dans le traitement de tous les cas de LTP, même pour ce qui est des sous-types rares, étant donné qu'ils ont en commun les caractéristiques cliniques, la réponse au traitement, le pronostic et l'évolution après la rechute. • Le pralatrexate devrait être une option pour tous les patients atteints d'un LTP récidivant ou réfractaire, sans égard au nombre de traitements systémiques antérieurs, si la romidepsine n'en fait pas partie. Dans l'essai clinique PROPEL, le nombre médian de traitements systémiques antérieurs est de 3 (fourchette de 1 à 13), et 18 % de la population de l'essai ont reçu 5 traitements ou plus auparavant. La plupart des patients ont été traités déjà par la chimiothérapie CHOP (70 %), une polychimiothérapie renfermant un composé de platine (41 %), une polychimiothérapie sans platine (39 %) ou une monochimiothérapie (32 %). Aucun des patients de l'essai clinique n'a reçu de romidepsine. Comme les patients de l'essai clinique PROPEL ont été traités auparavant par divers schémas de chimiothérapie, mais pas par la romidepsine, le Comité convient que le pralatrexate ne devrait être considéré que pour les patients qui ont reçu un traitement systémique déjà, pourvu que ce ne soit pas la romidepsine.
<ul style="list-style-type: none"> • Le GCP est préoccupé par le gaspillage de médicament vu que l'utilisation de l'excédent pour un autre patient est improbable dans cette population de patients peu nombreuse. Par ailleurs, le pralatrexate est administré en bol intraveineux, ce qui raccourcit le temps d'occupation du fauteuil et facilite son administration en clinique. • Le pralatrexate est administré une fois par semaine pendant six semaines sur sept. Ce calendrier d'administration n'est pas commode pour les patients. De plus, la vitamine B12 doit être administrée par injection intramusculaire, et le patient doit prendre de l'acide folique en même temps. 	<ul style="list-style-type: none"> • Le RCED sera sans doute plus élevé en raison du gaspillage, inévitable, l'utilisation de l'excédent pour un autre patient étant fort improbable dans cette population de patients peu nombreuse. • Dans l'essai clinique PROPEL, la durée de traitement médiane est de 70 jours (IC à 95 % de 39 à 86) ou 2,0 cycles et la dose médiane est de 207,9 mg/m². • Tous les patients ont reçu un supplément de vitamines, soit de la vitamine B12 et de l'acide folique, durant le traitement par le pralatrexate. Ce supplément devrait être offert avant l'amorce du traitement par le pralatrexate aux patients dont les taux d'acide méthylmalonique et d'homocystéine sont élevés, conformément à ce qui a été fait dans l'essai clinique PROPEL.

Question du GCP	Recommandation du CEEP
<ul style="list-style-type: none"> • Quelle est la durée du traitement? • Quelle est la place du pralatrexate dans l'arsenal thérapeutique actuel et quel est l'ordre des traitements? 	<ul style="list-style-type: none"> • Rien de probant ne vient soutenir ou contester l'utilisation du pralatrexate après la romidepsine ou l'utilisation de celle-ci après le pralatrexate.

CEEP = Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA); GCP = Groupe consultatif provincial.