

COMITÉ D'EXPERTS EN EXAMEN DU PPEA (CEEP)

Recommandation finale au sujet de l'énasidénib (Idhifa) dans le traitement de la leucémie myéloïde aigüe

Médicament	Énasidénib (Idhifa)
Critère de remboursement demandé	Dans le traitement de la leucémie myéloïde aigüe (LMA) récidivante ou réfractaire (R/R) chez l'adulte porteur d'une mutation du gène de l'isocitrate déshydrogénase 2 (IDH2)
Demandeur	Celgene
Fabricant	Celgene
Date de l'avis de conformité	6 février 2019
Date de présentation de la demande	5 avril 2019
Parution de la recommandation initiale	29 août 2019
Parution de la recommandation finale	31 octobre 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, par mois (28 jours) :	L'énasidénib coûte 1 216 \$ le comprimé de 100 mg (la dose quotidienne). Le cout par période de 28 jours est de 34 048 \$.

<p>Recommandation du CEEP</p> <p><input type="checkbox"/> Rembourser</p> <p><input type="checkbox"/> Rembourser sous réserve de critères cliniques ou de conditions*</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Ne pas rembourser</p> <p>* Si les conditions ne sont pas respectées, le CEEP recommande alors de ne pas rembourser le médicament.</p>	<p>Le CEEP recommande de ne pas rembourser l'énasidénib dans le traitement de la leucémie myéloïde aigüe (LMA) récidivante ou réfractaire (R/R) chez l'adulte porteur d'une mutation du gène de l'isocitrate déshydrogénase 2 (IDH2).</p> <p>Il formule cette recommandation, car il n'est pas convaincu que l'énasidénib procure un bénéfice clinique net comparativement aux autres traitements à la lumière de l'essai non comparatif non randomisé disponible. Bien que le CEEP reconnaisse le besoin de traitements efficaces dans ce contexte et le fait que l'énasidénib a une activité antitumorale, il souligne la grande incertitude entourant l'ampleur du bénéfice de ce médicament comparativement aux autres options de traitement pour ce qui est des critères d'évaluation importants à la prise de décision, comme la survie globale (SG), la survie sans évènement (SSE) et la qualité de vie (QV).</p> <p>Le Comité conclut que l'énasidénib répond aux valeurs des patients en ce qu'il prend en charge certains symptômes de la maladie et s'administre aisément. Cependant, l'effet de ce médicament sur la qualité de vie (QV) des patients comparativement à celui d'autres traitements est incertain.</p> <p>Le CEEP juge qu'au prix indiqué, l'énasidénib n'est pas rentable comparativement aux schémas de traitement classiques, ou STC (azacitidine; schéma 7+3, soit sept jours de cytarabine et trois de daunorubicine; cytarabine à faible dose; traitement symptomatique optimal seul). Il note qu'il existe une grande incertitude quant aux estimations du rapport cout/efficacité, car l'évaluation économique soumise ne comprend pas de données comparatives directes ou indirectes fiables sur l'efficacité.</p>
<p>Prochaines étapes possibles pour les parties prenantes</p>	<p>Possibilité de présenter une nouvelle demande d'examen</p> <p>Le CEEP souligne une étude randomisée multicentrique de phase III à devis ouvert en cours. Cette étude compare l'efficacité et l'innocuité de l'énasidénib par rapport aux STC chez des patients de 60 ans ou plus atteints de LMA R/R ayant déjà subi deux ou trois traitements et porteurs d'une mutation du gène de l'IDH2. Les résultats de cette étude pourraient constituer le fondement d'une nouvelle demande au PPEA, si des données comparatives pertinentes à la prise de décision devenaient disponibles, par exemple sur la SG, la QV, la rémission complète (RC) et la SSE.</p>

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

En 2017, il y a eu au Canada 1 509 nouveaux diagnostics de LMA, et environ 12 % des personnes touchées sont porteuses d'une mutation du gène de l'IDH2. Près de 50 % des patients ont une tumeur réfractaire ou rechuteront après avoir été en rémission. Le pronostic est alors sombre, et seuls 5 à 10 % des patients sont toujours en vie après cinq ans. Sans traitement, la SG médiane peut être de deux à trois mois. Les patients jeunes en bonne forme peuvent recevoir une chimiothérapie de réinduction par les schémas 7+3 (sept jours de cytarabine et trois de daunorubicine) ou FLAG-IDA (fludarabine-cytarabine-filgrastim-idarubicine), suivie d'une allogreffe. Chez les patients plus âgés, les options de traitement sont limitées; nommons la cytarabine à faible dose, l'azacitidine et le traitement symptomatique optimal. C'est pourquoi le CEEP conclut à un besoin d'options de traitement efficaces qui amélioreront les résultats sur la santé des patients.

Le CEEP se penche sur un essai ouvert à un seul groupe de phase I/II (AG221-C-001) évaluant l'innocuité et l'efficacité de l'énasidénib dans le traitement de la LMA R/R chez l'adulte porteur d'une mutation du gène de l'IDH2, plus précisément, sur les données agrégées sur les patients de la phase I – expansion (les patients qui satisfaisaient aux critères d'admissibilité de la phase II, soit les cohortes 1 et 2) et de la phase II qui ont reçu une dose quotidienne de 100 mg d'énasidénib. Seules des conclusions limitées peuvent être tirées de cet essai en raison de l'absence d'un groupe de comparaison et de l'incertitude entourant le bénéfice à long terme de l'énasidénib, vu le court suivi. Le taux et la durée de la RC, la durée de la SSE, la proportion de patients ayant subi une greffe de cellules souches et la SG des populations combinées des phases I et II ainsi que des patients qui ont ensuite subi une greffe de cellules souches dans le cadre de l'étude AG221-C 001 semblent prometteurs; cependant, on note de l'incertitude quant à l'ampleur du bénéfice clinique, vu les limites de l'essai sans comparaison. En outre, on ignore l'incidence de l'énasidénib sur la QV, puisque ce paramètre n'est pas mesuré dans l'étude AG221-C-001. En ce qui concerne le profil d'innocuité, les effets indésirables apparus en cours de traitement (EIAT) de grade 3 ou 4 les plus fréquents sont (moins de 7 %) : le syndrome de différenciation, l'anémie, l'hyperbilirubinémie, la dyspnée, la thrombopénie, la réduction de la numération plaquettaire et le syndrome de lyse tumorale. L'énasidénib semble bien toléré, et le CEEP remarque une bonne indépendance transfusionnelle, ce qui, selon lui, entraînerait une diminution des hospitalisations, de la fatigue et des ecchymoses. De façon générale, le Comité n'est pas convaincu que les éléments probants disponibles illustrent un bénéfice clinique net global. Bien qu'il reconnaisse l'activité antitumorale de l'énasidénib, il souligne l'importante incertitude entourant l'ampleur du bénéfice clinique découlant de l'absence de données comparatives et de données de suivi à long terme sur les critères d'évaluation importants dans la prise de décision, comme la SG, la QV, la RC et la SSE. À l'instar du groupe d'orientation clinique (GOC), le CEEP estime que le taux de réponse objective (TRO) n'est pas à lui seul un critère d'évaluation d'importance clinique, étant donné que rien ne prouve qu'un bon TRO entraîne nécessairement une SG supérieure. À la reconsidération, le Comité se penche sur les commentaires du promoteur concernant le caractère complet et la certitude des données cliniques présentées; il est toujours d'accord avec le GOC. Les deux groupes soulignent le court suivi médian et le fait que les résultats découlent d'un seul essai non randomisé de phase I/II comptant un nombre relativement petit de patients, assorti de plusieurs sources de biais dont certaines ne peuvent être ajustées, et sans comparaison avec des traitements courants (p. ex. l'azacitidine) ni données sur la QV. En ce qui concerne les commentaires du promoteur sur le caractère complet et la certitude des données sur la durée du traitement, le CEEP se range à l'avis du GOC : le traitement devrait durer au moins six mois pour que la réponse clinique puisse avoir lieu. Les résultats de l'essai de phase III en cours clarifieront cet aspect. Par ailleurs, le promoteur estime que les résultats de SG des patients qui atteignent la RC, la RC avec réponse hématologique partielle et la RC avec rétablissement partiel de la fonction plaquettaire devraient être considérés comme d'importance clinique. À ce sujet, le GOC réaffirme sa conclusion générale, selon laquelle l'énasidénib pourrait entraîner un bénéfice clinique. Le CEEP estime que les patients porteurs d'une mutation du gène de l'IDH2 atteints de LMA R/R qui sont en RC ou en RC avec réponse hématologique incomplète semblent tirer un bénéfice de l'énasidénib si l'on compare l'effet estimé dans l'étude et les taux de survie historiques; il répète toutefois que l'étude de phase I/II d'où proviennent les données comporte plusieurs limites. Le Comité revient sur les commentaires du promoteur sur le TRO et l'indépendance transfusionnelle (érythrocytes et plaquettes). Il répète ne pas juger que le TRO est un résultat d'importance clinique à lui seul, comme il n'y a pas de corrélation prouvée avec la SG ou la QV. La RC durable est un indicateur de substitution plus pertinent du bénéfice clinique dans le traitement des leucémies aigües. Par ailleurs, les taux d'indépendance transfusionnelle, un critère d'évaluation important pour les patients, sont favorables. Le CEEP ne peut conclure avec certitude que les données probantes disponibles appuient un bénéfice clinique net du traitement par l'énasidénib.

Dans la comparaison indirecte présentée par le promoteur, on utilise une analyse d'appariement sur score de propension (ASP) pour comparer l'efficacité de l'énasidénib à celle des STC rapportée dans une étude d'examen de dossiers menée en France, soit une

étude multicentrique observationnelle rétrospective portant sur des patients adultes atteints de LMA R/R et porteurs d'une mutation du gène de l'IDH2. L'analyse d'ASP laisse croire que le traitement par l'énaïsidénib pourrait donner lieu à une amélioration statistiquement significative de la SG et de la SSE, par rapport aux STP. Elle porte sur diverses chimiothérapies (5-azacitidine, cytarabine, schéma 7+3, cytarabine et clofarabine, cytarabine et amsacrine, cytarabine avec mitoxantrone et gemtuzumab, ozogamicine, cytarabine avec daunorubicine et gemtuzumab, clofarabine, déécitabine, mercaptopurine, et aucun traitement), dont certaines ne sont actuellement pas en usage au Canada. Toutefois, les traitements utilisés pour le modèle économique (STC : azacitidine, schéma 7+3, cytarabine à faible dose; traitement symptomatique optimal seul) correspondent au contexte canadien actuel. Mais, la possibilité de généraliser les résultats de l'analyse est extrêmement limitée en raison de la perte de patients du groupe de traitement lors de l'appariement (p. ex. les patients de l'essai qui ont reçu deux traitements antérieurs ou plus sont exclus), ce qui constitue une limite importante. Résultat : on ne peut tirer que des conclusions limitées de l'analyse d'ASP. Quant aux commentaires du promoteur sur la possibilité de généraliser et les limites de l'analyse d'ASP soulevées par l'équipe des spécialistes de la méthodologie, le CEEP partage les réserves de l'équipe de la méthodologie à propos du caractère généralisable des résultats et souligne que les commentaires du promoteur sur les données manquantes ont été pris en compte dans le rapport d'orientation clinique initial, qui précise que les données manquantes sont d'importance minimale même en l'absence d'une analyse d'imputation. Le Comité répète donc que des conclusions limitées peuvent être tirées de l'analyse d'ASP.

Il serait réaliste de mener un essai clinique randomisé (ECR) comparant l'énaïsidénib aux options de traitement actuellement offertes aux patients atteints de LMA R/R. D'ailleurs, une étude randomisée de phase III multicentrique à devis ouvert (AG-221-AML-004) pertinente est en cours; elle compare l'efficacité et l'innocuité de l'énaïsidénib avec celles des STC (azacitidine, cytarabine ou traitement symptomatique optimal) chez des patients de 60 ans et plus atteints de LMA R/R et porteurs d'une mutation du gène de l'IDH2 ayant subi deux ou trois traitements. Cette étude générera des données sur l'efficacité comparative qui seront très utiles à la prise de décision et qui pourraient servir de base à une nouvelle demande. Au réexamen, le CEEP revient sur les commentaires du promoteur concernant la disponibilité des données de l'étude de phase III. À l'instar du GOC, il estime que ces données aideront à définir le rôle de l'énaïsidénib dans le traitement de la LMA R/R avec mutation du gène de l'IDH2.

Le CEEP se penche sur les commentaires des cliniciens inscrits, qui jugent qu'il serait nécessaire que l'énaïsidénib soit offert à la population à l'étude. Les cliniciens inscrits comme le GOC estiment que le médicament pourrait être utile en prévision d'une greffe de cellules souches. Dans l'étude AG221-C-001, une certaine proportion de patients ont reçu une greffe, et leur survie médiane est meilleure que celle de la cohorte agrégée de phase I/II de (23,6 mois contre 8,8 mois); ces données probantes sont prometteuses selon le CEEP. Les cliniciens inscrits trouvent qu'il serait bien d'avoir l'option de l'énaïsidénib, mais sont conscients des limites de l'essai non randomisé présenté.

Selon un groupe de défense des intérêts des patients, ces derniers veulent des traitements qui peuvent maîtriser les symptômes de la maladie et améliorer leur QV. Le Comité note que les patients qui se sont exprimés ne connaissaient pas l'énaïsidénib et n'en avaient jamais pris, mais comprend que les patients s'attendent à ce que le médicament maîtrise la plupart des symptômes du cancer. L'énaïsidénib est un traitement à prise orale; il est donc facile à prendre et ne demande pas autant de temps (personnel; aidants) ni autant de ressources (visites à l'hôpital) que les chimiothérapies administrées par voie intraveineuse ou sous-cutanée. L'indépendance transfusionnelle que procure le médicament pourrait entraîner une diminution des hospitalisations, de la fatigue et des ecchymoses. Le CEEP conclut que l'énaïsidénib répond aux attentes des patients, comme il prend en charge certains des symptômes de la maladie et s'administre facilement, ce qui pourrait se traduire par une amélioration de la QV. Il souligne toutefois qu'on ignore l'incidence de l'énaïsidénib sur la QV des patients comparativement aux autres traitements. Au sujet des observations du groupe de patients sur les bienfaits de l'énaïsidénib, le CEEP prend acte du fait que les patients veulent des options de traitement supplémentaires. Les résultats de l'essai de phase I/II sont prometteurs, et il est vrai qu'il y a un besoin à combler en matière d'options thérapeutiques efficaces pour les patients atteints de LMA R/R porteurs d'une mutation du gène de l'IDH2. Les résultats de l'essai clinique de phase III aideront à mieux définir le rôle de l'énaïsidénib; ils pourraient d'ailleurs servir de fondements à une possible nouvelle demande de remboursement dans cette indication.

Le Comité conclut que l'énaïsidénib n'est pas rentable comparativement aux STC. Il souligne que le rapport coût/efficacité différentiel (RCED) estimé par le groupe d'orientation économique (GOE) est considérablement plus élevé que celui présenté par le promoteur dans son analyse. La différence s'explique par des changements apportés par le GOE : utilisation de la durée réelle du traitement par l'énaïsidénib de l'essai, modélisation de la SSE au moyen de courbes individuelles de Weibull, horizon temporel de cinq ans, coûts d'au moins une analyse de séquençage de nouvelle génération pour tous les patients atteints de LMA R/R (pour identifier la mutation du gène de l'IDH2), prix actuel local d'une journée à l'hôpital. Le CEEP relève plusieurs limites dans l'analyse présentée, notamment les limites considérables de la comparaison indirecte à la base du modèle économique, l'incertitude entourant la durée du traitement par l'énaïsidénib, et l'absence d'estimations robustes de l'efficacité sur le plan de la SG, issues de données de comparaison directe ou indirecte, autant de limites donnant lieu à une estimation incertaine du RCED. Par ailleurs, l'énaïsidénib coûte extrêmement cher, et il faudrait une réduction considérable de son prix pour améliorer le rapport coût/efficacité.

Le CEEP se penche sur la faisabilité de la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement de l'énasidénib. Pour ce qui est de la population de patients, l'utilisation de l'énasidénib en première intention dépasse la portée de cet examen; cependant, les données probantes sur l'utilisation de ce médicament en prévision d'une greffe sont prometteuses. En ce qui concerne les facteurs de mise en œuvre, le CEEP et le GCP conviennent que l'administration par voie orale est un facteur favorable. En outre, le Comité souligne que bien que les patients atteints de LMA R/R porteurs d'une mutation du gène de l'IDH2 soient très peu nombreux, l'impact budgétaire pourrait être grand, vu le coût élevé du médicament. D'ailleurs, le GOC comme les cliniciens inscrits estiment que le dépistage des mutations du gène de l'IDH2 est essentiel pour déterminer l'admissibilité, et qu'il devrait être effectué au diagnostic ou au moment de la rechute. Le Comité reconnaît que ce dépistage n'est actuellement pas systématique dans toutes les provinces, mais qu'il serait nécessaire si l'énasidénib devait être remboursé.

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, la Société de leucémie et lymphome du Canada;
- les commentaires de trois cliniciens inscrits : un de l'Ontario, un de la Colombie-Britannique et un de l'Alberta;
- les commentaires du Groupe consultatif provincial (GCP) du PPEA.

Le Comité s'est également penché sur les commentaires au sujet de sa recommandation initiale transmis par :

- un groupe de défense des intérêts des patients, la Société de leucémie et lymphome du Canada;
- un clinicien de l'Ontario;
- le GCP;
- le promoteur, Celgene.

La recommandation initiale du CEEP était de ne pas rembourser l'énasidénib dans le traitement de la LMA R/R chez l'adulte porteur d'une mutation du gène de l'IDH2. Le GCP et le clinicien inscrit ayant commenté la recommandation initiale appuient la recommandation et sa conversion rapide en recommandation finale. Le promoteur et le groupe de défense des intérêts des patients s'opposent à la recommandation et à sa conversion rapide.

Bénéfice clinique global

Portée de la revue systématique du PPEA

La revue vise à évaluer l'innocuité et l'efficacité de l'énasidénib dans le traitement de la LMA R/R chez l'adulte porteur d'une mutation du gène de l'IDH2.

Étude retenue : un essai clinique à un seul groupe — AG221-C-001

La revue systématique du PPEA porte sur un essai clinique à un seul groupe.

L'étude AG221-C-001 comprend deux phases (trois étapes) : phase I – augmentation de la dose, phase I – expansion, et phase II. La phase I – augmentation de la dose (qui visait essentiellement à déterminer l'innocuité et la dose maximale d'énasidénib tolérée chez les patients présentant une tumeur maligne hématologique avancée) a été suivie d'une phase d'expansion comptant quatre cohortes de patients atteints de LMA R/R porteurs de mutations du gène de l'IDH2 :

- Cohorte 1 : patients de 60 ans et plus atteints de LMA R/R, ou patients de tous âges en récurrence après une greffe de cellules souches hématopoïétiques
- Cohorte 2 : patients de moins de 60 ans atteints de LMA R/R n'ayant jamais subi de greffe
- Cohorte 3 : patients de 60 ans et plus atteints de LMA, non traités et inadmissibles à une chimiothérapie d'induction
- Cohorte 4 : patients ne correspondant pas aux cohortes 1 à 3

L'objectif principal de la phase II (un seul groupe) est d'évaluer l'efficacité de l'énasidénib dans le traitement de la LMA R/R chez des patients porteurs d'une mutation du gène de l'IDH2. Les patients des cohortes de la phase I – expansion et de la phase II reçoivent une dose quotidienne de 100 mg d'énasidénib jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables.

Population étudiée : adultes de 18 ans et plus porteurs d'une mutation du gène de l'IDH2

Voici les principaux critères d'inclusion : âge adulte (18 ans et plus); tumeur maligne myéloïde avancée (LMA ou syndrome myélodysplasique avec anémie réfractaire); confirmation d'une mutation du gène de l'IDH2; indice fonctionnel ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 à 2; numération plaquettaire de 20 000/ μ l ou plus; et fonctions hépatique et rénale adéquates. Parmi les principaux critères d'exclusion : atteinte au système nerveux central; greffe de cellules souches hématopoïétiques dans les 60 jours précédant la première dose d'étrasiménil, thérapie immunosuppressive postérieure à une greffe au moment de la sélection ou réaction de greffe contre hôte d'importance clinique; traitement systémique anticancéreux ou radiothérapie dans les 14 jours précédant la première dose d'étrasiménil; et présence de maladies cardiovasculaires énumérées dans le protocole.

Entre le 20 septembre 2013 et le 1^{er} septembre 2017, 345 patients ont été retenus dans l'étude et ont reçu au moins une dose d'étrasiménil. En tout, 280 patients atteints de LMA R/R porteurs d'une mutation du gène de l'IDH2 ont participé à l'étude, parmi lesquels 214 (76,2 %) ont reçu une dose quotidienne de 100 mg d'étrasiménil (phase I – expansion et phase II). Ces 214 patients ont été inclus dans les analyses agrégées de phase I/II. L'âge médian des patients est de 68 ans (étendue de 19 à 100 ans), et la majorité est de race blanche (76,6 %) et a un indice ECOG de 1 (61,7 %). Le risque cytogénétique est intermédiaire chez 50,5 % des patients et mauvais chez 25,78 %. Tous les patients ont déjà reçu des traitements anticancéreux systémiques, soit un nombre de schémas médian de 2,0 (étendue de 1,0 à 5,0).

Principaux résultats quant à l'efficacité : résultats prometteurs issus d'une étude de phase I/II

La durée médiane du traitement dans la population combinée des phases I et II est de 4,6 mois, et la durée moyenne est de 7,45 mois. Le suivi médian est de 7,8 mois dans la population combinée, et de 5,8 mois dans la population de la phase II seulement.

Les principaux résultats d'efficacité (fin de la collecte de données : 1^{er} septembre 2017) examinés par le CEEP sont la RC, la SSE, la durée de la réponse (DR), la SG et l'indépendance transfusionnelle.

Dans la population combinée des phases I et II, le taux de RC estimé est de 19,6 %, et la DR médiane est de 7,4 mois; dans la population de la phase II, ces valeurs sont respectivement de 20,0 % et 6,7 mois.

La SSE médiane est de 4,7 mois (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 3,7 à 5,6) dans la population combinée. Parmi les 19 patients qui ont ensuite reçu une greffe, il y a eu quatre événements, pour une SSE médiane de 9,6 mois (IC à 95 % de 8,4 à 9,6).

La SG médiane de la population combinée est de 8,8 mois (IC à 95 % de 7,7 à 9,6); dans la population de phase II, elle est estimée à 7,0 mois (IC à 95 % de 4,9 à 8,8). Chez les 19 patients qui ont reçu une greffe, la SG médiane est de 23,6 mois (IC à 95 % de 10,6 à [non atteinte]).

Parmi les 214 participants à l'étude, 106 (49,5 %) ont acquis ou conservé une indépendance transfusionnelle quant aux globules rouges, et 115 (53,7 %) ont acquis ou conservé une indépendance transfusionnelle quant aux plaquettes pendant le traitement par l'étrasiménil.

Le TRO dans la population combinée des phases I et II est de 38,8 %; le GOC estime toutefois qu'il ne s'agit pas d'un résultat d'importance clinique en soi, comme il n'y a pas de corrélation prouvée avec la SG ou la QV.

Le GOC n'est pas d'accord avec le promoteur, qui estime que les données probantes cliniques sont « très matures et associées à un degré élevé de certitude ». Le GOC souligne premièrement que le suivi médian, de 7,8 mois (étendue de 0,4 à 43,6), est court. Deuxièmement, il explique dans son rapport que les résultats sont issus d'un seul essai clinique non randomisé de phase I/II portant sur un nombre relativement faible de patients. Il s'ensuit un certain nombre de biais qui ne peuvent pas tous être neutralisés dans ce type d'essai. Troisièmement, le GOC estime que les résultats ne permettent pas de comparaison avec les traitements en usage chez cette population (p. ex. l'azacitidine). Il mentionne quatrièmement que l'étude ne comprend pas de données sur la QV liée à la santé, un facteur d'importance chez les patients atteints de LMA. Ainsi, même si le GOC croit que l'étrasiménil pourrait avoir une incidence positive sur la survie, il juge qu'une importante incertitude demeure quant à l'effet de ce médicament chez les patients atteints de LMA R/R porteurs d'une mutation du gène de l'IDH2.

Le promoteur avance également que les résultats de SG pour les patients en RC, en RC avec réponse hématologique incomplète et en RC avec rétablissement plaquettaire incomplet sont d'importance clinique. Or, le GOC rappelle au promoteur sa conclusion selon laquelle « l'étrasiménil pourrait entraîner un bénéfice clinique », mais que les données disponibles sont limitées (étude de phase I/II). Le GOC reconnaît que les résultats donnent à penser qu'il pourrait y avoir un bénéfice notable pour les patients atteints de LMA R/R porteurs d'une mutation du gène de l'IDH2 ayant atteint une RC ou une RC avec réponse hématologique incomplète si l'on compare

l'effet estimé dans l'étude aux taux de survie historiques. Cependant, les résultats reposent sur un petit nombre de patients, et il demeure une très grande incertitude quant à l'effet thérapeutique de l'énasidénib chez cette population. En outre, l'étude ne comprend pas de groupe de comparaison (p. ex. azacitidine), de sorte qu'on ignore comment le traitement se compare à d'autres options. Le GOC répète que l'effet thérapeutique de l'énasidénib chez les patients atteignant une RC ou une RC incomplète sera examiné dans l'essai clinique de phase III en cours, ce qui devrait aider à mieux définir l'efficacité chez les patients atteints de LMA R/R porteurs d'une mutation du gène de l>IDH2. Les résultats de cet essai clinique permettront de préciser le rôle de l'énasidénib; ils pourraient d'ailleurs servir de fondements à une possible nouvelle demande de remboursement dans cette indication.

Résultats rapportés par les patients : non recueillis

Aucune donnée sur les résultats rapportés par les patients ou la QV n'a été recueillie dans le cadre de l'étude AG221-C-001.

Limites : étude ouverte à groupe unique toujours en cours; aucun ajustement visant à tenir compte de comparaisons multiples, aucune collecte de résultats rapportés par les patients

- L'étude AG221-C-001 est une étude à groupe unique qui n'inclut pas de groupes témoins recevant un traitement de référence ou un placebo.
- Le devis ouvert de l'étude pourrait comporter un risque de biais de déclaration ou de biais dû aux co-interventions, les participants et les chercheurs sachant quelle intervention était utilisée (l'énasidénib). Ces biais pourraient être particulièrement importants quand on pense au recrutement des patients, à leurs soins ultérieurs, à leur attitude relativement aux traitements, à la déclaration des résultats subjectifs (p. ex. événements indésirables) par les patients et les fournisseurs de soins, au traitement des retraits et des bris de protocole, ou à l'exclusion de données de l'analyse.
- Aucun ajustement n'a été effectué pour tenir compte de la multiplicité des analyses d'indicateurs de résultat secondaires et des analyses par sous-groupes. Ces analyses sont donc considérées comme exploratoires. Les analyses multiples peuvent augmenter la probabilité d'erreur de type 1 et ainsi mener à des conclusions faussement positives.
- Les résultats rapportés par les patients concernant la QV ne sont pas mesurés dans l'étude AG221-C-001.
- L'étude AG221-C-001 est toujours en cours; ainsi, il se peut que le suivi d'une partie des patients ne soit pas assez long pour permettre l'inférence statistique à propos du bénéfice de survie à long terme.
- Le TRO évalué par les chercheurs est le principal critère d'évaluation de l'efficacité de l'étude AG221-C-001. D'après les données probantes et les discussions à l'atelier de la FDA et de l'American Society of Hematology, l'évaluateur de la FDA estime que la RC durable est un indicateur de substitution plus acceptable que le TRO pour mesurer le bénéfice clinique dans le traitement de la leucémie aigüe.

En l'absence d'un essai clinique comparant directement l'énasidénib avec un comparateur pertinent, le promoteur mène à l'aide d'une analyse d'ASP une comparaison indirecte de l'efficacité de l'énasidénib dans l'étude AG221-C-001 (n = 214) et de celle des STC dans une étude d'examen des dossiers menée en France (n = 103). Cette dernière est une étude rétrospective observationnelle multicentrique portant sur des patients adultes atteints de LMA R/R porteurs d'une mutation du gène de l>IDH2. Le promoteur s'est appuyé sur les résultats de cette analyse dans son évaluation pharmacoéconomique.

Les patients des deux études sont appariés selon leurs scores de propension individuels, suivant un appariement optimal de 1:1. Après l'appariement, il reste 69 patients dans chaque groupe. L'analyse d'ASP indique que l'énasidénib pourrait entraîner une amélioration statistiquement significative de la SG (rapport des risques instantanés [RRI] : 0,62; IC à 95 % de 0,40 à 0,95) et de la SSE (RRI moyen : 0,66; IC à 95 % de 0,44 à 0,99) par rapport aux STC. L'énasidénib pourrait donc offrir un bénéfice d'importance clinique aux patients atteints de LMA R/R porteurs d'une mutation du gène de l>IDH2. Cependant, ces résultats doivent être interprétés avec prudence.

Limites de l'analyse d'ASP :

- La généralisabilité des résultats présentés est extrêmement limitée en raison de la perte de patients dans le groupe de traitement lors de l'appariement (les patients de l'essai ayant déjà subi deux traitements ou plus ont été exclus).
- La méthode d'analyse repose sur l'estimation de l'effet moyen du traitement chez une population non traitée (étude d'examen des dossiers de France), ce qui pourrait également limiter la généralisabilité des résultats, la population de l'essai (traitée par l'énasidénib) étant celle qui nous intéresse ici.
- La définition de l'état de référence de l'échantillon de patients non traités ne correspond pas bien à celle des patients du groupe traité en ce qui concerne le nombre de traitements antérieurs.
- Le biais causé par un déséquilibre dans les facteurs de confusion non mesurés est une limite potentielle des résultats. Des facteurs importants, mentionnés dans le rapport d'analyse en tant que facteurs de confusion non mesurés (dont l'emplacement de la mutation du gène de l>IDH2, la clairance de la créatinine au début de l'étude, la strate de risque selon le National Comprehensive Cancer Network), n'ont pas été pris en compte dans l'appariement.

- Un déséquilibre demeure après appariement du risque cytogénétique : les patients de l'étude française semblent présenter un profil plus favorable que ceux de la population de l'essai. Les résultats de l'analyse pourraient donc être trompeurs, comme l'effet du traitement des patients non traités représente l'effet du médicament (l'énasidénib) chez les patients de l'étude française, qui sont plus susceptibles d'y répondre vu leur risque cytogénétique plus faible. L'analyse d'ASP présentée avance qu'il se pourrait que le déséquilibre résiduel s'explique par le petit nombre de patients admissibles à l'analyse et aux caractéristiques de ces patients (patients âgés à un stade avancé de la maladie). L'équipe de la méthodologie est particulièrement préoccupée par les problèmes de généralisabilité suivants :
 - L'analyse des patients non traités représente l'effet de l'énasidénib sur les patients de l'étude française, qui étaient plus susceptibles de répondre au médicament du fait de leur profil de risque cytogénétique favorable. En effet, les patients de l'étude française semblent avoir un meilleur profil que les patients de l'essai après appariement. Après l'ASP, 83 % des patients de l'étude française semblent présenter un risque cytogénétique intermédiaire, comparativement à 59 % de ceux de l'essai.
 - Dans l'étude AG221-C-001, 30,4 % des patients ont reçu deux traitements antérieurs, et 22,4 % en ont reçu trois ou plus. Or, les patients ayant déjà reçu deux traitements ou plus sont exclus de l'analyse à la suite de l'appariement.
- Les patients pour lesquels il manque des données sont exclus de l'analyse d'ASP, et il n'y a pas d'imputation des données manquantes. D'après le rapport présenté, les données manquantes sont minimales, aucun des participants de l'étude AG221-C-001 et deux patients de l'étude française seulement ayant été exclus pour cette raison.

Innocuité : médicament bien toléré; constatation considérée comme préliminaire, vu la nature non comparative de l'étude

Parmi les 214 patients ayant reçu la dose de 100 mg, 91 (42,5 %) ont subi au moins un EIAT soupçonné de grade 3 ou 4, les plus fréquents étant le syndrome de différenciation (6,5 %), l'anémie (5,6 %), l'hyperbilirubinémie (5,1 %), la dyspnée (4,2 %), la thrombopénie (3,3 %), la réduction de la numération plaquettaire (2,3 %) et le syndrome de lyse tumorale (1,9 %). En outre, 36 patients (16,8 %) déclarent avoir subi un EIAT motivant la cessation définitive du traitement, dont 9 (4,2 %) étaient, selon les chercheurs, des cas liés à l'énasidénib. Les EIAT ayant le plus souvent mené à un arrêt du traitement (1,0 % ou plus des patients) sont la sepsie (2,3 %), la leucocytose (1,9 %) et l'insuffisance respiratoire (1,4 %). Aucun décès découlant d'événements indésirables n'a été signalé.

Besoin et fardeau de la maladie : besoin d'options de traitement efficaces

En 2017, il y a eu au Canada 1 509 nouveaux diagnostics de LMA, et environ 12 % des personnes touchées sont porteuses d'une mutation du gène de l'IDH2. Près de 50 % des patients ont une tumeur réfractaire ou rechuteront après avoir été en rémission. Le pronostic est alors sombre, et seuls 5 à 10 % de ces patients sont toujours en vie après cinq ans. Sans traitement, la SG médiane peut être de deux à trois mois. Les patients jeunes en bonne forme peuvent recevoir une chimiothérapie de réinduction par les schémas 7+3 (sept jours de cytarabine et trois de daunorubicine) ou FLAG-IDA (fludarabine-cytarabine-filgrastim-idarubicine), suivie d'une allogreffe. Chez les patients plus âgés, les options de traitement sont limitées; nommons la cytarabine à faible dose, l'azacitidine et le traitement symptomatique optimal.

Commentaires de cliniciens inscrits : option grandement nécessaire pour les patients atteints de LMA R/R porteurs d'une mutation du gène de l'IDH2; utilité possible en prévision d'une greffe

Les patients âgés atteints de LMA R/R ont très peu d'options de traitement, alors que les patients plus jeunes et en meilleure forme peuvent recevoir une chimiothérapie de réinduction et une allogreffe. Les cliniciens s'entendent pour dire que l'énasidénib serait une option grandement nécessaire pour ces patients âgés, qui ont généralement un très mauvais pronostic. Selon les cliniciens qui ont fait parvenir des commentaires au PPEA, le nouveau traitement serait approprié pour la population visée; il pourrait être offert après une rechute, avant les traitements classiques. Il pourrait aussi être utile en prévision d'une greffe de cellules souches. L'efficacité est vue comme étant favorable, tandis que la toxicité semble comparable à celle d'autres traitements. L'admissibilité reposerait sur une analyse de séquençage de nouvelle génération visant à dépister les mutations du gène de l'IDH2, analyse qui pourrait se faire au moment du diagnostic ou d'une rechute.

Le clinicien inscrit ayant fourni des commentaires sur la recommandation initiale dit que l'énasidénib serait une option intéressante à avoir pour les patients porteurs d'une mutation du gène de l'IDH2, mais il est conscient des problèmes liés aux coûts et à la nature des données de phase II. Le GOC appuie le commentaire de ce clinicien selon lequel il y a un besoin à combler en matière d'options thérapeutiques efficaces chez les patients atteints de LMA R/R porteurs d'une mutation du gène de l'IDH2. Comme il est mentionné plus haut, l'essai clinique de phase III en cours aidera à mieux définir le rôle que jouera l'énasidénib dans la prise en charge de ces patients, étant donné que l'étude de phase I/II disponible ne comprend aucune évaluation de la QV ni analyse par rapport à un comparateur.

Valeurs et attentes des patients

Valeurs des patients atteints de LMA : prise en charge des symptômes de la maladie et amélioration de la QV

En tout, 12 personnes côtoyant la LMA ont participé à un sondage en ligne. On ignore toutefois si les patients sont atteints de LMA R/R, ou s'ils sont porteurs d'une mutation du gène de l'IDH2. Tous les répondants sont des adultes canadiens, et un d'entre eux est l'aidant d'un patient d'environ 10 ans.

La fatigue est le symptôme de LMA affectant la vie quotidienne des patients qui revient le plus souvent (signalé par tous les répondants). Les autres symptômes de la LMA comprennent la douleur, les ecchymoses et les saignements, les éruptions cutanées et les modifications de la peau, la perte d'appétit et les problèmes d'intimité physique ou émotive. Les patients atteints de LMA veulent un traitement qui prend en charge leurs symptômes et améliore leur QV.

Tous les patients qui ont répondu au sondage de la Société de leucémie et lymphome du Canada ont déjà été traités. Trois suivent un traitement d'induction ou de consolidation et neuf ont terminé un traitement. Tous les répondants ont reçu de la chimiothérapie; quatre ont également reçu une greffe de cellules souches et deux sont en attente d'une greffe. On n'en sait pas plus sur les schémas de chimiothérapie administrés.

Les effets secondaires des traitements les plus souvent déclarés par les patients sont la douleur, les nausées et les vomissements, la fatigue, les infections et maladies (autres que le cancer), et les problèmes sexuels et reproductifs. Sept répondants ont contracté des infections ou des maladies durant le traitement, possiblement en raison de l'effet immunosuppresseur. La personne la plus jeune a été atteinte de cardiomyopathie grave causée par une anthracycline, tandis que les autres ont subi une infection staphylococcique, une infection virale, une infection cutanée ou une infection gingivale.

Valeurs des patients au sujet du traitement : aucun patient traité par l'énasidénib

Aucun des répondants n'a déjà été traité par l'énasidénib ni ne connaît ce médicament. Les patients s'attendent à ce que le médicament prenne en charge la plupart des symptômes du cancer (p. ex. fatigue, perte d'appétit, douleur, éruptions cutanées et modifications de la peau, fièvre et sueurs nocturnes, ecchymoses et saignements, engourdissement et picotements). En ce qui concerne les éventuels effets secondaires, les répondants se disent davantage enclins à subir des effets secondaires à court terme comme la nausée, la diarrhée, l'œdème et la perte d'appétit que des effets plus intenses ou graves comme la douleur, les ecchymoses et les saignements. Dans l'ensemble, les patients sont prêts à tolérer des effets secondaires à court terme si le jeu en vaut la chandelle.

ÉVALUATION ÉCONOMIQUE

Modèle économique présenté : analyses cout/efficacité et cout/utilité

Les analyses cout/efficacité et cout/utilité présentées par Celgene comparent l'énasidénib aux STC (27,6 %, azacitidine; 17,4 %, schéma 7+3; 14,4 %, cytarabine à faible dose; 40,6 %, traitement symptomatique optimal seul) chez les patients atteints de LMA R/R porteurs d'une mutation du gène de l'IDH2.

Fondement du modèle économique : modèle à survie partitionnée

Le modèle présenté est un modèle de survie partitionnée. Trois états de santé sont définis : SSE, progression de la maladie (PM) et décès. La SG est partitionnée selon les états SSE et PM, et elle est modélisée au moyen de courbes de régression extrapolées. Dans chaque cycle, la proportion de patients dans l'état PM est calculée comme étant la différence entre la partie SG et la partie SSE.

Les résultats concernant l'efficacité (SG et SSE) de l'énasidénib ne reposent que sur les données de l'essai clinique de phase I/II AG221-C-001 (n = 214). Les résultats des STC (SG et SSE) reposent sur l'étude d'examen des dossiers menée en France (n = 71), dans le cadre de laquelle des patients atteints de LMA R/R porteurs d'une mutation du gène de l'IDH2 ont reçu différents schémas de traitement classiques. L'efficacité relative est issue d'une comparaison indirecte par ASP de l'énasidénib et des STC (n = 69 dans chaque groupe). L'analyse d'ASP porte sur diverses chimiothérapies (5-azacitidine, cytarabine, schéma 7+3, cytarabine et clofarabine, cytarabine et amsacrine, cytarabine avec mitoxantrone et gemtuzumab ozogamicine, cytarabine avec daunorubicine et gemtuzumab, clofarabine, décitabine, mercaptopurine, et aucun traitement), dont certaines ne sont actuellement pas en usage au Canada. Cependant, les traitements retenus pour l'analyse (azacitidine, schéma 7+3, cytarabine à faible dose et traitement symptomatique optimal seul) dans le cadre du modèle économique reflètent bien la pratique actuelle au pays. Les taux d'événements indésirables sont tirés de l'étude AG221-C-001 et de la documentation sur la LMA et les STC. En outre, la QV liée à la santé concernant les états de santé et les événements indésirables repose sur des estimations issues d'une revue de la

documentation. Les coûts associés aux états de santé, aux événements indésirables et au traitement ultérieur (un par patient) reposent sur les coûts unitaires de l'Ontario et l'opinion clinique sur l'utilisation des ressources.

Coûts liés au médicament : l'énasidénib beaucoup plus cher que les STC

La posologie recommandée de l'énasidénib est d'un comprimé de 100 mg par jour pendant au moins six mois, jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables.

Coût du comprimé de 100 mg d'énasidénib (et coût quotidien) : 1 216 \$

Coût par cycle de 28 jours : 34 048 \$

Combinaison pondérée de STC généralement utilisés au Canada :

Coût par cycle de 28 jours : 1 556,90 \$

Estimation du rapport coût/efficacité : incertitude relative aux estimations de l'efficacité clinique

Les principaux inducteurs de coût sont le coût de l'énasidénib selon la durée du traitement et le coût des transfusions en cas de progression de la maladie. Le bénéfice premier de l'énasidénib quant à la QV est la prolongation du délai de progression et l'augmentation de la SG. Les paramètres ayant l'effet le plus important sur le rapport coût-utilité différentiel (RCUD), d'après les hypothèses émises et les analyses de sensibilité menées par le promoteur, sont le choix du modèle d'extrapolation de la SG et de la SSE, la durée du traitement par l'énasidénib, l'horizon temporel et le choix du coefficient d'utilité des états PM et sans traitement.

Les limites ci-dessous de l'évaluation économique n'ont pas pu être neutralisées dans l'analyse du PPEA :

- Le modèle économique repose sur des données de comparaison qui ne sont pas issues d'ECR.
- Il n'y a pas de données à long terme sur la SG. En revanche, la SSE est courte, et la plupart des événements sont survenus pendant la période de l'essai.
- Le modèle économique ne tient pas compte de la totalité de l'expérience du patient, notamment le besoin de subir plus d'un traitement ultérieur (le modèle prévoit un seul traitement et ne tient compte que des coûts), ou le recours à l'énasidénib pour gagner du temps et stabiliser l'état du patient en prévision de la greffe de cellules souches curative.

La meilleure estimation du GOE du coût différentiel et de l'effet différentiel de l'énasidénib, comparativement à un schéma de traitement classique, revient à 566 858 \$ par année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée. Le coût supplémentaire de l'énasidénib est de 204 090 \$, et il tient principalement au coût du traitement comme tel et au coût des transfusions sanguines dans l'état prolongé de progression de la maladie. L'effet clinique supplémentaire de l'énasidénib est de 0,36 AVAQ, un gain qui s'explique par la SSE et l'état de progression prolongés.

Dans l'ensemble, le GOE estime que le modèle économique présenté est de portée limitée en raison des limites des données probantes disponibles. Entre autres, il manque de données probantes publiées pour construire un modèle plus complexe qui reflèterait l'expérience du patient tout au long de la vie, notamment le fait de subir plus d'un traitement ultérieur et éventuellement une greffe de cellules souches. De plus, les principaux résultats d'efficacité ne s'appuient pas sur des données probantes issues d'un ECR, mais sont plutôt estimés à la lumière d'une comparaison indirecte effectuée après des analyses d'ASP et de régression portant sur un petit échantillon. Dans le modèle économique présenté, les hypothèses modifiant considérablement les estimations du RCUD sont le choix du modèle d'extrapolation de la SG à long terme, la durée du traitement par l'énasidénib et le choix des coefficients d'utilité liés aux états de maladie.

FAISABILITÉ DE L'ADOPTION

Aspects à prendre en considération dans la mise en œuvre et impact budgétaire : très petite population, mais impact budgétaire potentiellement grand, vu le coût élevé de l'énasidénib

L'analyse de l'impact budgétaire adopte le point de vue d'un payeur national. Les éléments à l'origine d'une grande augmentation de l'impact budgétaire sont : une augmentation de la prévalence des mutations du gène de l'IDH2, une augmentation de la durée du traitement par l'énasidénib et une augmentation de la prévalence de la LMA.

Le CEEP se penche sur la rétroaction du promoteur, qui estime que la durée du traitement est établie définitivement avec un haut degré de certitude, et donc que la durée avancée est une estimation très fiable. À l'instar du GOC, le Comité juge que le traitement devrait durer au moins six mois pour susciter une réponse clinique, et qu'aucune donnée n'appuie actuellement un traitement plus long. Les résultats de l'essai clinique de phase III en cours pourront clarifier cet aspect.

Les principales limites de l'analyse de l'impact budgétaire sont l'estimation incertaine de la prévalence de la LMA R/R et l'éventuelle modification de la fréquence du dépistage des mutations du gène de l'IDH2. En outre, on ignore à quel point le traitement serait adopté par le milieu, comme il s'agit du premier traitement ciblé pour cette population. Le promoteur aborde ces paramètres dans l'analyse de sensibilité de son analyse d'impact budgétaire.

Le CEEP se penche sur la faisabilité de la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement de l'étrasiménil. Pour ce qui est de la population de patients, l'utilisation de l'étrasiménil en première intention dépasse la portée de cet examen; cependant, les données probantes sur l'utilisation de ce médicament en prévision d'une greffe sont prometteuses. En ce qui concerne les facteurs de mise en œuvre, le CEEP et le GCP conviennent que l'administration par voie orale est un facteur favorable. En outre, le Comité souligne que bien que les patients atteints de LMA R/R porteurs d'une mutation du gène de l'IDH2 soient très peu nombreux, l'impact budgétaire pourrait être grand, vu le coût élevé du médicament. D'ailleurs, le GOC comme les cliniciens inscrits estiment que le dépistage des mutations du gène de l'IDH2 est essentiel pour déterminer l'admissibilité, et qu'il devrait être effectué au diagnostic ou au moment de la rechute. Le Comité reconnaît que ce dépistage n'est actuellement pas systématique dans toutes les provinces, mais qu'il serait nécessaire si l'étrasiménil devait être remboursé.

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 :

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

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 de la santé
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 de la santé

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

- Les D^{rs} Henry Conter, Avram Denburg, Christian Kollmannsberger, Dominika Wranik et Matthew Cheung, qui étaient absents.
- 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
Lauren Flay Charbonneau, pharmacienne	Cameron Lane, patient
D ^r Michael Crump, oncologue	D ^r Christopher Longo, économiste de la santé
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 de la santé

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

- Les D^{rs} Maureen Trudeau et Kelvin Chan, qui étaient absents.
- 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 de l'énasidénib dans le traitement de la LMA, sept membres sont en conflit d'intérêts réel, possible ou perçu, mais, conformément aux lignes directrices, aucun d'entre eux 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 patients, 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 pouvait pas être dévoilée.

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).