

COMITÉ D'EXPERTS EN EXAMEN DU PPEA (CEEP)**Recommandation finale au sujet du blinatumomab (Blincyto) dans le traitement de la leucémie aigüe lymphoblastique à chromosome de Philadelphie**

Médicament	Blinatumomab (Blincyto)
Critère de remboursement demandé	Adultes (âgés de 18 ans ou plus) atteints de leucémie aigüe lymphoblastique (LAL) à précurseurs de cellules B avec chromosome Philadelphie, récidivante ou réfractaire à au moins un inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK) de deuxième génération ou plus récent, ou qui sont intolérants aux ITK de deuxième génération ou plus récents et qui sont intolérants ou réfractaires à l'imatinib.
Demandeur	Amgen Canada
Fabricant	Amgen Canada
Date de l'avis de conformité	5 mars 2018
Date de présentation de la demande	31 août 2018
Parution de la recommandation initiale	31 janvier 2019
Parution de la recommandation finale	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 CEEP formule la présente recommandation finale après avoir réexaminé la recommandation initiale et étudié la rétroaction des parties prenantes admissibles. La recommandation finale remplace la recommandation initiale.

Cout du médicament	
Cout approximatif du médicament par patient, par mois (28 jours) :	<p>Prix suggéré de 2 978 \$ par flacon de 38,5 µg.</p> <p>Lorsque le calcul des couts est fondé sur un cycle de six semaines (42 jours, c.-à-d. quatre semaines de traitement suivies d'une pause de deux semaines), le blinatumomab coute :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 71 472 \$ par cycle de 42 jours (cycle 1)* • 83 384 \$ par cycle de 42 jours (cycles 2-5) <p>*En supposant que trois flacons peuvent être partagés et seront utilisés pour les jours 1 à 7 du cycle 1 et qu'un flacon de 38,5 µg sera utilisé pour tous les autres jours de traitement (28 flacons pour 28 jours de perfusion)</p>

Recommandation du CEEP	
	<p>Le CEEP recommande le remboursement du blinatumomab (Blinicyto) dans le traitement des adultes atteints de leucémie aigüe lymphoblastique à précurseurs de cellules B avec chromosome Philadelphie (LAL B Ph+) ayant été traités antérieurement par au moins deux inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) et dont la maladie est récidivante ou réfractaire (R/R) seulement si la condition suivante est respectée :</p> <ul style="list-style-type: none"> • le rapport cout/efficacité doit être amélioré pour atteindre un niveau acceptable. <p>Si la condition susmentionnée n'est pas respectée, le CEEP ne recommande pas le remboursement du blinatumomab. Les patients admissibles incluent ceux atteints d'une LAL B Ph+ R/R traités préalablement par au moins deux ITK et ayant un bon indice fonctionnel, et excluent les patients intolérants aux ITK de deuxième génération ou plus récents et à l'imatinib. Le traitement devrait se poursuivre jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable ou la progression de la maladie, pour un maximum de deux cycles de traitement d'induction et de trois cycles de traitement de consolidation.</p> <p>Le CEEP émet cette recommandation, car le blinatumomab pourrait procurer un bénéfice clinique net selon l'activité démontrée par l'utilisation du blinatumomab, dont les taux de rémission complète, la maladie résiduelle minimale (MRM) et la greffe de cellules souches hématopoïétiques allogénique (GCSH allogénique) subséquente chez une population lourdement traitée. Le blinatumomab pourrait également répondre au besoin de traitement efficace pour obtenir une rémission. Le CEEP émet cette recommandation même s'il reconnaît qu'il n'existe pas de données sur la qualité de vie et que ce traitement entraîne des toxicités considérables, mais gérables.</p> <p>Le comité conclut également que le blinatumomab correspond aux valeurs des patients puisqu'il permet d'obtenir une rémission et de gérer les symptômes liés à la maladie. Cependant, le CEEP remarque que l'effet du blinatumomab sur la qualité de vie (QdV) des patients comparativement à celui d'autres traitements est incertain.</p>

Recommandation du CEEP	<p>Le CEEP conclut que, au prix suggéré, le blinatumomab ne peut pas être considéré comme étant rentable comparativement au traitement de comparaison choisi par le demandeur (traitement de référence [TR] comprenant un ITK [c.-à-d. le ponatinib], une chimiothérapie [c.-à-d. cyclophosphamide hyperfractionné, vincristine, adriamycine et dexaméthasone (protocole hyper-CVAD)] ou un ITK plus une association chimiothérapeutique) en raison de l'incertitude considérable du rapport cout/efficacité due à l'absence de données comparatives directes dans l'évaluation économique soumise. En fait, le CEEP est d'avis qu'étant donné l'incertitude, l'estimation du rapport cout/efficacité différentiel pourrait être nettement plus élevée que l'estimation supérieure du Groupe d'orientation économique (GOE). Par conséquent, le CEEP conclut qu'une réduction substantielle du prix serait nécessaire pour améliorer le rapport cout/efficacité du blinatumomab jusqu'à l'atteinte d'un niveau acceptable.</p>
Prochaines étapes possibles pour les parties prenantes	<p>Négociations tarifaires visant à améliorer le rapport cout/efficacité</p> <p>Comme le CEEP constate que le blinatumomab peut offrir un bénéfice clinique net chez les adultes atteints d'une LAL B Ph+ R/R ayant été préalablement traités par au moins deux ITK, il propose aux autorités de la santé d'envisager de négocier des ententes de prix afin de parvenir à un niveau acceptable de rentabilité du médicament. Le CEEP note que le blinatumomab coûte extrêmement cher et que le prix du médicament joue un rôle déterminant dans l'estimation du rapport cout/efficacité différentiel. Par conséquent, pour compenser la forte incertitude qui entoure les estimations des effets cliniques, le CEEP conclut qu'une réduction substantielle du prix du médicament s'impose pour en améliorer le rapport cout/efficacité.</p> <p>Utilisation des ressources et faisabilité de l'adoption</p> <p>Le CEEP note que la préparation, l'administration et la gestion du blinatumomab sont complexes et nécessitent des ressources particulièrement importantes. Le CEEP précise donc que les autorités de la santé devront tenir compte des coûts différentiels associés entre autres à l'achat de pompes à perfusion spécialisées, à la formation du personnel de pharmacie et des équipes de soins, à la coordination des ressources hospitalières et extrahospitalières, ainsi qu'à la surveillance et à la prise en charge des événements indésirables (EI). Tous ces facteurs peuvent en effet nécessiter un gros investissement en ressources humaines. Le CEEP note que l'expérience de l'utilisation du blinatumomab ne change en rien les préoccupations soulevées par la complexité et le niveau considérable de ressources nécessaires à la préparation et à l'administration du médicament et à la prise en charge de ses EI.</p> <p>Répercussions probables du gaspillage et de l'impact budgétaire sur la faisabilité de l'adoption</p> <p>Le CEEP note aussi que le modèle soumis suppose un partage des flacons au cours des sept premiers jours du traitement et l'utilisation de flacons complets pour toutes les doses subséquentes. Cependant, le CEEP s'attend à un gaspillage considérable du blinatumomab compte tenu des défis posés par la mise en œuvre des protocoles du blinatumomab (p. ex. durées de perfusion variant de 24 à 96 heures en fonction de la préparation, différents débits de perfusion donc différentes durées de perfusion, etc.). Le CEEP conclut que les autorités de la santé devront envisager le recours à des mécanismes de réduction du gaspillage au moment de l'application d'une recommandation de remboursement, notamment en plaidant pour l'offre de flacons de plus petite taille.</p>

Collecte de données pour réduire l'incertitude quant à l'ampleur des bénéfices cliniques et au rapport cout/efficacité du blinatumomab

Étant donné la grande incertitude quant à l'ampleur des bénéfices cliniques du blinatumomab chez les adultes atteints de LAL B Ph+ R/R ayant été traités antérieurement par au moins deux ITK, le CEEP conclut que des données prospectives additionnelles sur la survie globale à long terme, la QdV et l'admissibilité à la GCSH allogénique devraient être recueillies pour réduire l'incertitude concernant l'effet différentiel et le rapport cout/efficacité du blinatumomab. Le CEEP indique que lorsque de telles données prospectives seront disponibles, les autorités de la santé devront les examiner.

Veillez prendre note que les questions du Groupe consultatif provincial (GCP) sont abordées dans le résumé des délibérations du CEEP et dans le tableau sommaire 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

La LAL représente environ 15 % des cas de leucémie aigüe chez les adultes et de ce nombre, 20 % ont une LAL B Ph+. En 2013, un total de 480 Canadiens avaient un diagnostic de LAL et 138 personnes atteintes d'une LAL ont succombé à la maladie. L'âge, les caractéristiques cytogénétiques et la numération leucocytaire sont des facteurs pronostics importants de la LAL, mais le CEEP reconnaît que les protocoles thérapeutiques plus récents, dont les ITK, ont éliminé certains de ces facteurs de risque. Également, le CEEP a tenu compte du fait que de 50 % à 60 % des jeunes patients atteints d'une LAL B Ph+ entreprennent une polychimiothérapie intensive et une prophylaxie intrathécale suivies d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) dans l'espoir de guérir, et que les patients plus âgés sont traités par les ITK et la chimiothérapie. Le CEEP reconnaît que la QdV liée à la santé est affectée par l'intensité et la durée du traitement, et que seule une petite proportion de patients dont la maladie est récidivante ou réfractaire sont en mesure d'obtenir une rémission pour être admissibles à la GCSH. Le CEEP note aussi qu'il n'y a pas de traitement standard pour les patients jeunes ou plus âgés dont la maladie est récidivante ou réfractaire, et reconnaît que le blinatumomab fait partie d'une nouvelle gamme de traitement pour ces deux catégories de patients. Par conséquent, le CEEP conclut qu'il y a un besoin constant de trouver des options de traitement efficace qui permettent aux patients atteints d'une LAL B Ph+ récidivante ou réfractaire ayant été traités préalablement par au moins deux ITK d'obtenir une rémission, d'améliorer leur QdV et ultimement de prolonger leur survie. Cependant, le CEEP est d'avis que les patients intolérants aux ITK de deuxième génération ou plus récents et à l'imatinib ont accès à d'autres options de traitement. Après avoir réexaminé la recommandation initiale, le CEEP a examiné la rétroaction du demandeur concernant la population de patients visée par la demande de remboursement. Comme l'a mentionné le Groupe d'orientation clinique (GOC), le CEEP reconnaît que les patients atteints d'une LAL B Ph+ et qui sont intolérants aux ITK de deuxième génération ou plus récents et à l'imatinib auraient pu participer à l'essai ALCANTARA. Cependant, le CEEP réitère son accord avec le GOC à savoir que d'autres options de traitement sont disponibles pour les patients intolérants aux ITK et que le blinatumomab n'est donc pas recommandé chez cette population de patients.

Après avoir réexaminé la recommandation initiale, le CEEP note que le groupe de patients n'a pas émis de commentaires, et que les cliniciens inscrits et le Groupe consultatif provincial (GCP) sont d'accord avec la recommandation initiale et appuient sa conversion en recommandation finale, alors que le demandeur est d'accord seulement en partie avec la recommandation initiale et n'appuie pas la conversion en recommandation finale. Le CEEP reconnaît que ses décisions doivent être équitables, transparentes, opportunes et responsables envers les patients, les bailleurs de fonds des soins de santé et le public, et ce, pour faire en sorte que des options de traitement efficace soient prises en considération en vue d'un financement public. Le CEEP note que les enjeux soulevés par le demandeur ont été abordés dans la recommandation initiale. À la lumière de ce qui précède, le CEEP déplore le fait que le demandeur n'appuie pas la conversion en recommandation finale, car cela retarde l'accès opportun à des options de traitement efficaces financées par les fonds publics comme le blinatumomab.

Le CEEP a examiné la faisabilité d'un essai contrôlé randomisé (ECR) sur le blinatumomab mené auprès de patients atteints de LAL B Ph+. Le CEEP note que seulement 20 % des adultes atteints de LAL ont le type B Ph+ et il est d'avis qu'il serait difficile d'atteindre un nombre suffisant de patients pour réaliser un ECR. Cependant, le CEEP rappelle qu'il a été possible de mener un ECR qui combinait les patients atteints d'une LAL B avec et sans chromosome Philadelphie (Ph-) : l'essai INO-VATE ALL est un ECR de phase III qui comparait l'inotuzumab ozogamicine à la chimiothérapie choisie par l'investigateur et qui incluait à la fois des patients atteints de LAL B R/R Ph+ et Ph-. Cependant, le CEEP note que l'essai INO-VATE ALL était majoritairement composé de patients atteints de LAL B Ph-. Cela a mené le CEEP à remettre en doute le choix du demandeur de mener deux essais distincts : ALCANTARA pour la LAL B Ph+ et TOWER pour la LAL B Ph- (TOWER est un ECR qui évaluait l'efficacité et l'innocuité du blinatumomab comparativement à la chimiothérapie chez les patients adultes atteints d'une LAL B Ph- R/R). Finalement, le comité conclut que les critères d'admissibilité des essais ALCANTARA et TOWER sont différents et que l'essai TOWER a étudié l'utilisation plus précoce du blinatumomab comparativement à l'essai ALCANTARA et que, par conséquent, l'essai TOWER n'aurait pas pu inclure une population atteinte de LAL B Ph+ similaire à la population de l'essai ALCANTARA. Par conséquent, le CEEP conclut qu'il n'est probablement pas possible de mener un ECR auprès d'une population de patients atteints d'une LAL B Ph+.

Le comité a délibéré sur les résultats d'un essai ouvert de phase II multicentrique et à groupe unique (ALCANTARA) qui évaluait l'efficacité et la tolérabilité du blinatumomab chez les patients atteints d'une LAL B Ph+ R/R. Le CEEP conclut qu'il y a une activité démontrée avec l'utilisation du blinatumomab et reconnaît que les taux de rémission complète (36 %) sont comparables à ceux de l'essai TOWER. De plus, le CEEP est d'avis que les résultats de la réponse complète de la maladie résiduelle minimale (MRM) (14 répondants sur 16) sont impressionnants et considère que la MRM est un bon substitut à la rémission à long terme. Également,

Le CEEP note que quatre patients ont subi une GSCH allogénique après leur rémission induite par le blinatumomab et que trois de ces patients sont demeurés en vie après la fin de l'essai. Le CEEP considère qu'il s'agit d'un résultat significatif (trois patients sur 45).

Le CEEP a examiné le profil de toxicité du blinatumomab et souligne que les cas de toxicité neurologique et de syndrome de libération de cytokine sont préoccupants. Dans l'ensemble, le comité reconnaît que les EI vécus par les patients traités par le blinatumomab sont importants, mais similaires à ceux des autres options de traitement pour la LAL B Ph+ R/R. Aucune donnée sur la QdV n'a été recueillie dans l'essai ALCANTARA. Le CEEP appuie l'énoncé du GOC concernant l'extrapolation des données sur la QdV de l'essai TOWER (patients Ph-) à la population de l'essai ALCANTARA en l'absence de données disponibles; cependant, le comité convient que l'effet du blinatumomab sur la QdV des patients comparativement à celui d'autres traitements est incertain.

Le comité a également délibéré sur les résultats de l'analyse du score de propension soumis par le fabricant, qui comparent les résultats en matière d'efficacité de l'essai ALCANTARA à ceux d'une étude de comparaison historique. Le CEEP reconnaît que les résultats de l'analyse du score de propension démontrent [REDACTED]. Cependant, le comité a examiné les limites de la comparaison historique et convient que l'essai ALCANTARA porte sur une cohorte plus contemporaine que celle de l'étude de comparaison historique et que, par conséquent, le traitement que les patients ont reçu dans le cadre de l'étude historique n'est pas entièrement comparable ou représentatif du paysage thérapeutique au moment de l'essai ALCANTARA. *(Des renseignements protégés ont été utilisés dans le Rapport d'orientation du PPEA et le fabricant a demandé à ce que ces renseignements ne soient pas divulgués, conformément aux Lignes directrices pour la divulgation d'information dans le cadre du PPEA. Ces renseignements demeureront caviardés jusqu'au 30 juin 2019 ou jusqu'à la réception d'un avis du fabricant en autorisant la divulgation au public, si cela intervient avant la date mentionnée).* Par conséquent, le CEEP est d'avis que cela a contribué à l'incertitude concernant le bénéfice clinique du blinatumomab comparativement à la chimiothérapie ou à un ITK.

Dans l'ensemble, le CEEP convient que les résultats sont prometteurs; cependant, le comité est d'avis que l'incertitude quant au bénéfice clinique du blinatumomab persiste, étant donné l'absence de comparaison directe et les limites de l'essai ALCANTARA. Par conséquent, le comité conclut que le blinatumomab pourrait avoir un bénéfice clinique net.

Le comité a passé en revue les observations du groupe de défense des intérêts des patients et reconnaît que les patients accordent de l'importance à la rémission, à l'amélioration de la QdV et à la gestion des symptômes associés à la maladie comme la fatigue, la douleur, les ecchymoses ou les saignements. Le CEEP a examiné les valeurs des patients et convient que les résultats du blinatumomab sont prometteurs en ce qui a trait à la rémission et que, bien qu'elles soient importantes, les toxicités sont gérables et similaires à celles d'autres options de traitement. Dans l'ensemble, le CEEP convient que le blinatumomab correspond aux valeurs des patients puisqu'il permet d'obtenir une rémission et de gérer les symptômes associés à la maladie; cependant, l'effet du blinatumomab sur la QdV des patients comparativement à celui d'autres traitements est incertain.

Le CEEP a délibéré sur le rapport cout/efficacité du blinatumomab comparativement à celui du traitement comparateur choisi par le demandeur (traitement de référence comprenant un ITK [c.-à-d. le ponatinib], une chimiothérapie [c.-à-d. l'hyper-CVAD] ou un ITK plus une association chimiothérapeutique). Parmi les principales sources de données utilisées dans le modèle, le CEEP note que les données cliniques pour le TR comparateur proviennent de l'étude de comparaison historique présentée ci-dessus et réitère ses préoccupations concernant la comparabilité de la population de patients de cette étude à celle de l'essai ALCANTARA. Le CEEP remarque que les données d'utilité de l'essai TOWER (patients Ph-) ont été extrapolées à la population de l'essai ALCANTARA; cependant, le comité réitère que l'effet du blinatumomab sur la QdV des patients comparativement à celui d'autres traitements est incertain. Le CEEP reconnaît que l'incapacité du modèle à évaluer pleinement certaines hypothèses, comme les données sur les rapports de risque, est une limite importante du modèle soumis. Également, le comité remarque que les facteurs suivants ont eu un effet sur l'estimation du rapport cout/efficacité différentiel : le cout du blinatumomab, le cout de l'hospitalisation des patients prenant le TR, l'horizon temporel et les données sur le délai de guérison. Le CEEP a examiné les nouvelles analyses du GOE, qui sont axées sur l'horizon temporel, le cout de l'hospitalisation des patients pour l'administration du blinatumomab et du TR, la fréquence des changements de pompe et l'utilité dans la phase initiale de la maladie. Dans l'ensemble, le comité accepte la fourchette de l'estimation du rapport cout/efficacité fournie par le GOE et conclut donc que le blinatumomab ne semble pas être rentable au prix suggéré. En effet, compte tenu de l'incertitude, le CEEP est d'avis que l'estimation du rapport cout/efficacité différentiel pourrait être beaucoup plus élevée que la limite supérieure estimée par le GOE; cela est principalement imputable aux fonctions du modèle, à la sensibilité à des paramètres importants comme le taux de guérison, et au comparateur historique. Le CEEP conclut qu'une réduction substantielle du prix du blinatumomab serait nécessaire pour améliorer le rapport cout/efficacité jusqu'à un niveau acceptable.

Le CEEP a examiné la faisabilité de la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement du blinatumomab. Le comité note que les facteurs qui influencent le plus l'analyse de l'impact budgétaire (AIB) sont les estimations épidémiologiques de la proportion de patients atteints d'une LAL (1) à lignée cellulaire B, (2) à lignée cellulaire B qui est un précurseur de cellules B, (3) à cellules B avec Ph+ et (4) à cellules B avec Ph+ et R/R, et la durée d'utilisation/le cout du ponatinib. Le CEEP a examiné les principales limites

du modèle de l'AIB mentionnées par le GOE, qui comprennent la non prise en compte du coût d'administration des deux traitements comparateurs, et plus précisément le coût de l'hospitalisation pour l'administration du blinatumomab ou de la chimiothérapeutique hyper-CVAD. Le CEEP est d'accord avec le GOE qu'il est probable que ces coûts soient plus élevés pour les patients recevant une chimiothérapie, et note que le GOE n'a pas été en mesure de modifier le modèle pour explorer cette hypothèse. Le CEEP comprend que l'AIB suppose une part de marché importante pour le scénario du traitement financé comparativement au TR choisi par le demandeur : chimiothérapie, ITK, ou ITK plus association chimiothérapeutique. Cependant, le comité convient que les données historiques utilisées pour refléter l'étude de comparaison historique ne sont peut-être pas représentatives du Canada. De plus, le CEEP est d'avis que le nombre de patients admissibles a été sous-estimé et convient donc que l'impact budgétaire a également été sous-estimé.

En dernier lieu, le comité a délibéré sur les commentaires du GCP, en particulier sur les facteurs liés aux traitements actuellement financés, la population admissible, les facteurs de mise en œuvre, et la séquence et la priorité de traitement. Premièrement, le CEEP note qu'il n'existe pas de traitement standard pour les patients jeunes ou plus âgés dont la maladie est R/R et reconnaît que le blinatumomab fait partie d'une nouvelle gamme de traitement pour ces deux catégories de patients. Le CEEP a également examiné la demande de clarification du GCP concernant la population de patients admissibles. Le comité reconnaît que l'essai ALCANTARA incluait des patients ayant un indice fonctionnel ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) maximal de 2 et convient que les patients ayant un bon indice fonctionnel seraient de bons candidats cliniques pour le blinatumomab. Aussi, le CEEP convient que les patients ayant une maladie récidivante ou réfractaire à n'importe quel ITK de deuxième génération ou plus récent (dasatinib, nilotinib, bosutinib ou ponatinib) et à l'imatinib répondraient aux critères pour recevoir le blinatumomab. Comme mentionné précédemment, le comité reconnaît que les patients atteints d'une LAL B Ph+ et qui sont intolérants aux ITK de deuxième génération ou plus récent et à l'imatinib auraient pu participer à l'essai ALCANTARA, mais il est d'avis que ces patients ont accès à d'autres options de traitement et qu'ils ne répondraient donc pas aux critères pour recevoir le blinatumomab. Par conséquent, le CEEP recommande que la population admissible corresponde aux patients adultes atteints d'une LAL B Ph+ R/R ayant été traités antérieurement par au moins deux ITK et ayant un bon indice fonctionnel.

Également, le comité a examiné les facteurs de mise en œuvre mentionnés par le GCP et reconnaît les défis posés par la préparation de chaque sac de perfusion et la quantité d'agent stabilisant nécessaire par rapport à la quantité fournie avec chaque flacon. Bien que le demandeur ait répondu à la préoccupation concernant la quantité insuffisante d'agent stabilisant fournie avec le blinatumomab, le CEEP conclut que cela pourrait mener à un gaspillage important.

Le CEEP note également que le modèle soumis suppose un partage de flacon au cours des sept premiers jours du traitement et l'utilisation de flacons complets pour toutes les doses subséquentes. Cependant, le CEEP s'attend à un gaspillage important du blinatumomab, compte tenu des défis posés par la mise en œuvre des protocoles d'administration du blinatumomab (p. ex. durées de perfusion variant de 24 à 96 heures en fonction de la préparation, différents débits de perfusion donc différentes durées de perfusion, etc.). Le CEEP mentionne que le gaspillage n'est pas inclus dans l'estimation du rapport coût/efficacité différentiel et qu'aucune analyse de sensibilité tenant compte du gaspillage n'a été effectuée. Or, le CEEP est d'avis que l'inclusion du gaspillage aurait entraîné un rapport coût/efficacité différentiel plus élevé. Le CEEP conclut que les autorités de la santé devront envisager le recours à des mécanismes de réduction du gaspillage au moment de l'application d'une recommandation de remboursement, notamment en plaidant pour l'offre de flacons de plus petite taille. Après avoir réexaminé la recommandation initiale, le CEEP a examiné la rétroaction du demandeur concernant le gaspillage. Nonobstant l'énoncé du demandeur concernant la taille du flacon de blinatumomab, le CEEP réitère qu'il s'attend à un gaspillage important du blinatumomab compte tenu des défis posés par l'application des protocoles du blinatumomab.

Le CEEP remarque que le traitement d'entretien ne faisait pas partie de l'essai ALCANTARA, mais partage l'avis du GOC concernant le traitement d'entretien. De plus, le CEEP note que le GOE n'a pas été en mesure d'effectuer une nouvelle analyse pour tenir compte du traitement d'entretien dans le modèle économique du demandeur. Ainsi, le CEEP conclut que les données cliniques et économiques sur l'utilisation du blinatumomab après le cinquième cycle sont inconnues dans ce contexte.

Le CEEP note que les professionnels de la santé connaissent déjà le blinatumomab et considère que cela en facilite la mise en œuvre. Cependant, le comité est d'avis que l'expérience de l'utilisation du blinatumomab ne change en rien les préoccupations soulevées par la complexité et le niveau considérable de ressources nécessaires à la préparation et à l'administration du médicament et à la prise en charge de ses EI.

Finalement, le CEEP a examiné la demande d'orientation du GCP sur la séquence optimale et la priorité de traitement en ce qui concerne l'inotuzumab ozogamicine et le blinatumomab pour la LAL B Ph+ R/R. Le CEEP note qu'il n'existe pas de données d'essais cliniques à cet égard et conclut que la séquence optimale du blinatumomab et de l'inotuzumab dans ce contexte est inconnue.

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, The Leukemia & Lymphoma Society of Canada (LLSC);
- les commentaires de cliniciens inscrits, deux soumissions de trois cliniciens; et
- les commentaires du Groupe consultatif provincial (GCP) du PPEA.

Des commentaires sur la recommandation initiale du CEEP ont été transmis par :

- deux cliniciens provenant d'un groupe de cliniciens;
- le GCP; et
- le demandeur, Amgen Canada.

La recommandation initiale du CEEP préconisait le remboursement du blinatumomab (Blinicyto) dans le traitement des adultes atteints de leucémie aigüe lymphoblastique à précurseurs de cellules B avec chromosome Philadelphie (LAL B Ph+) récidivante ou réfractaire (R/R) ayant été traités antérieurement par au moins deux inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) seulement si le rapport cout/efficacité est amélioré pour atteindre un niveau acceptable.

Selon la rétroaction obtenue au sujet de cette recommandation, le GCP et le groupe de cliniciens inscrits appuient cette recommandation, et le demandeur l'appuie en partie.

Bénéfice clinique global

Portée de la revue systématique du PPEA

La revue vise à évaluer l'innocuité et l'efficacité du blinatumomab dans le traitement des adultes atteints de leucémie aigüe lymphoblastique à précurseurs de cellules B (LAL B) avec chromosome Philadelphie (Ph+) récidivante ou réfractaire (R/R) (c.-à-d. adultes [18 ans ou plus] atteints d'une LAL B Ph+ récidivante ou réfractaire à un traitement par au moins un inhibiteur de la tyrosine kinase [ITK] de deuxième génération ou plus récent, ou qui sont intolérants aux ITK de deuxième génération ou plus récents et qui sont intolérants ou réfractaires à l'imatinib).

Études retenues : Essai de phase II à groupe unique

La revue systématique du PPEA porte sur l'essai ALCANTARA (essai ouvert et multicentrique de phase II à groupe unique regroupant 19 pays), qui évalue l'efficacité et la tolérabilité du blinatumomab utilisé en monothérapie chez les patients atteints d'une LAL B Ph+ R/R dont la maladie a progressé après la prise d'ITK de deuxième génération ou plus récents ou qui y sont intolérants. Le CEEP note que 61 patients ont été évalués pour vérifier leur admissibilité entre le 3 janvier 2014 et le 20 mai 2015 et que 45 patients ont été inscrits à l'étude et traités par le blinatumomab. Trois patients répondant aux critères d'admissibilité n'ont pas pris part à l'étude et les 13 autres patients ne répondaient pas aux critères d'admissibilité. Aucun des participants n'était Canadien. Les patients ont reçu le blinatumomab par perfusion intraveineuse continue à des doses progressives fixes (9 µg par jour durant la semaine 1 du cycle 1 et 28 µg par jour par la suite) pendant quatre semaines suivies d'une pause de deux semaines (cycles de six semaines). Le comité note que le critère d'évaluation principal de l'étude était la réponse complète avec ou sans rétablissement hématologique partiel (RC/RCh), défini par la proportion de patients ayant obtenu une RC/RCh dans les deux premiers cycles de traitement par le blinatumomab. Les critères d'évaluation secondaires sont le taux de réponse de maladie résiduelle minimale (MRM) au cours des deux premiers cycles de traitement, la survie sans récurrence, la durée de la réponse, la survie globale (SG), la greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) allogénique après la rémission induite par le blinatumomab, les autres meilleurs taux de réponse globaux (RC, RCh, ou réponse complète RC/RCh avec rétablissement hématologique incomplet [RCi]), et l'innocuité. La taille de l'échantillon est estimée pour un plan en deux étapes de Simon (plan « minimax ») en fonction de la proportion de sujets obtenant une RC ou une RCh en deux cycles de traitement par le blinatumomab (c.-à-d. critère d'évaluation principal). La taille de l'échantillon est estimée à 23 patients au stade 1, et à 41 patients évaluables au total, selon une erreur de type 1 unilatérale (α) de 0,025 et une puissance de 90 % pour valider l'hypothèse du taux de réponse efficace d'au moins 30 % supérieur à un taux de traitement inefficace de 10 % ou moins.

La revue du PPEA fournit également de l'information contextuelle sur l'évaluation critique d'une comparaison de traitement indirecte utilisant une analyse du score de propension comparant l'efficacité du blinatumomab dans l'essai à groupe unique ALCANTARA (N = 45) à celle du traitement de référence (TR; chimiothérapie cytotoxique et/ou ITK) dans une étude de comparaison historique (étude 20160462; N = 55).

Population étudiée : population de patients lourdement traités

Le CEEP note que l'âge médian est de 55 ans (de 23 à 78 ans), que 84 % des patients ont reçu au moins deux ITK avant de prendre part à l'essai et que 44 % des patients avaient reçu une GCSH antérieurement.

Principaux résultats quant à l'efficacité : activité démontrée, taux de MRM impressionnants, mais incertitude quant au bénéfice clinique net

Les principaux résultats sur lesquels le CEEP a délibéré sont la RC/RCh, la MRM et la SG.

Dans l'analyse finale, le taux de RC/RCh était de 36 % (16/45) avec une rémission sans récurrence médiane pour la cohorte de 6,8 mois (4,4 à non estimable) et une SG de 9,0 mois (5,7 à 13,5 mois); sept des 16 patients ayant obtenu une RC/RCh (44 % des répondants) ont ensuite subi une GCSH. Parmi les 16 patients ayant obtenu une RC/RCh, 14 ont obtenu une réponse complète à la MRM (88 %; intervalle de confiance [IC] à 95 %, 62 % à 98 %); les deux autres répondants (qui ont obtenu une RCi) avaient une MRM mesurable persistante et ont subi une rechute durant les cycles subséquents de traitement. Quatre des 45 patients ont subi une GCSH allogénique après la rémission induite par le blinatumomab et trois de ces patients sont demeurés en vie après la fin de l'étude. La SG médiane est de 9,0 mois (IC à 95 %; 5,7 à 13,5) selon un suivi médian de 25,1 mois (IC à 95 %; 5,7 à 13,5).

Résultats rapportés par les patients : non mesurés

La qualité de vie (QdV) n'a pas été mesurée dans l'essai ALCANTARA; ainsi, l'effet du blinatumomab sur la QdV des patients comparativement à celui d'autres traitements est inconnu.

Innocuité : profil de toxicité important, mais similaire à celui d'autres options de traitement

Tous les patients ont présenté au moins un événement indésirable (EI) survenu durant le traitement; chez 91 % des patients, l'EI a été associé au blinatumomab. Des EI graves ont été signalés chez 62 % des patients. Le taux d'EI survenus durant le traitement de grade 3 ou supérieur est de 84 %. Cinq (11 %) EI fatals sont survenus dans les 30 jours suivant l'administration de la dernière dose de blinatumomab au cours de l'étude. Des événements neurologiques ont été signalés chez 47 % des patients, les plus courants étant la paresthésie (13 %), la confusion (11 %), les étourdissements (9 %) et les tremblements (9 %). Un syndrome de libération de cytokine a été signalé chez 7 % des patients, toujours de grade 1 ou 2.

Limites : aucune donnée comparative directe sur les traitements actuellement disponibles; l'étude de comparaison historique n'est pas entièrement comparable avec la population de patients d'ALCANTARA

En ce qui concerne l'étude de comparaison historique et l'analyse du score de propension, l'étude ALCANTARA porte sur une cohorte plus contemporaine (inscription entre 2014 et 2015) que celle de l'étude historique (inscription entre 2006 et 2018), et les populations étudiées avaient des facteurs pronostics très différents dans les comparaisons de base non ajustées.

Besoin et fardeau de la maladie : besoin d'options de traitement efficaces pour les patients atteints d'une LAL B Ph+ ayant été traités antérieurement par au moins deux ITK et ayant une maladie R/R

La LAL représente environ 15 % des cas de leucémie aigüe chez les adultes et de ces derniers, 20 % ont une LAL B Ph+. En 2013, un total de 480 Canadiens avaient un diagnostic de LAL et 138 personnes atteintes d'une LAL en sont décédées. L'âge, les caractéristiques cytogénétiques et la numération leucocytaire sont des facteurs pronostics importants de la LAL et le CEEP reconnaît que les protocoles thérapeutiques plus récents, dont les ITK, ont éliminé certains de ces facteurs de risque. De 50 % à 60 % des jeunes patients atteints d'une LAL B Ph+ qui entreprennent une polychimiothérapie intensive et une prophylaxie intrathécale suivies d'une GCSH s'attendent à guérir, et les patients plus âgés sont traités par les ITK et la chimiothérapie. La QdV liée à la santé est affectée par l'intensité et la durée du traitement; et seule une petite proportion de patients dont la maladie est R/R sont en mesure d'obtenir une rémission pour être admissibles à la GCSH. Le CEEP note aussi qu'il n'existe pas de traitement standard pour les patients jeunes ou plus âgés dont la maladie est R/R et reconnaît que le blinatumomab fait partie d'une nouvelle gamme de traitement pour ces deux catégories de patients. Le Groupe d'orientation clinique reconnaît que les patients atteints d'une LAL B Ph+ qui sont intolérants aux ITK de deuxième génération ou plus récents et à l'imatinib auraient pu participer à l'essai ALCANTARA, mais il est d'avis que les patients qui ont une intolérance aux ITK ont accès à plusieurs autres options de traitement. Le CEEP est d'avis que les patients qui sont intolérants aux ITK de deuxième génération ou plus récents et à l'imatinib ont d'autres options de traitement disponibles.

Commentaires de cliniciens inscrits : besoin de plus d'options de traitement

Selon les commentaires des cliniciens inscrits, il existe très peu d'options pour les patients atteints d'une LAL B Ph+ R/R et beaucoup de besoins médicaux ne sont pas comblés dans le traitement de cette maladie. La population de patients de l'essai ALCANTARA est adéquate et reflète des critères d'inclusion et d'exclusion raisonnables qui pourraient s'appliquer dans la pratique clinique. Selon les commentaires des cliniciens, le blinatumomab est un « nouveau traitement indispensable » très important qui possède un mécanisme d'action différent, ce qui permet d'améliorer la rémission et la survie à long terme des patients. Selon les commentaires reçus, le blinatumomab semble avoir une efficacité supérieure, une innocuité équivalente et une meilleure tolérabilité que les autres options de traitement disponibles. Les deux commentaires de cliniciens inscrits reçus abordent la séquence du blinatumomab pour les patients ayant une maladie R/R.

Valeurs et attentes des patients

Valeurs des patients atteints de LAL : obtenir une rémission, améliorer la qualité de vie et gérer les symptômes liés à la maladie

Au total, 12 participants ont répondu aux deux sondages, tous des adultes canadiens ayant reçu leur diagnostic au cours des cinq dernières années. Les patients présentent divers symptômes liés à la maladie qui ont des répercussions importantes sur leur vie quotidienne. Les symptômes de la LAL incluent un teint pâle; des saignements et des ecchymoses; de la fièvre; de la fatigue; des infections mineures fréquentes; un saignement des gencives; un malaise au niveau des os et des articulations; une expansion de la rate, du foie ou des ganglions lymphatiques; et l'essoufflement. L'objectif du traitement est d'obtenir une rémission.

On a également demandé aux patients d'indiquer les effets secondaires qu'ils étaient prêts à tolérer avec la prise d'un nouveau médicament; ils ont affirmé être plus enclins à gérer des effets secondaires à court terme comme la nausée, la diarrhée, l'œdème et la perte d'appétit qu'à tolérer des effets secondaires plus graves comme la douleur, les ecchymoses et les saignements.

Valeurs des patients au sujet du traitement : expérience positive des patients prenant le blinatumomab

Trois patients avaient déjà reçu le blinatumomab. Selon deux réponses additionnelles sur l'expérience avec le blinatumomab, dans l'ensemble, l'expérience est positive et un patient a mentionné que « c'est la seule expérience positive de tous les traitements reçus jusqu'à présent » et un autre s'est dit d'accord avec l'énoncé concernant l'amélioration de la QdV comparativement aux autres traitements reçus. Aucun effet secondaire additionnel n'a été signalé et un patient a indiqué avoir arrêté de prendre un médicament antinauséux depuis qu'il a commencé à recevoir le blinatumomab.

Un total de six patients ont indiqué n'avoir aucune expérience du blinatumomab, et quatre patients ont répondu à la question sur les symptômes les plus importants du cancer qu'ils souhaitent maîtriser avec le blinatumomab : 50 % d'entre eux ont choisi la fatigue, la douleur, les ecchymoses/saignements, les éruptions cutanées ou les changements cutanés, et la perte d'appétit; et 25 % ont choisi la fièvre ou les sueurs nocturnes et les masses. En ce qui concerne les effets secondaires que les patients étaient plus enclins à tolérer, les patients ont affirmé être prêts à gérer les effets secondaires « à court terme » comme la nausée, la diarrhée, l'œdème et la perte d'appétit, mais moins enclins à tolérer les effets secondaires « plus graves » comme la douleur, les ecchymoses et les saignements.

ÉVALUATION ÉCONOMIQUE

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

Les analyses cout/efficacité et cout/utilité soumises au PPEA par le fabricant comparent le blinatumomab au TR chez les adultes atteints d'une LAL B Ph+ R/R et concordent avec l'étude ALCANTARA. Le TR est composé d'un ITK (c.-à-d. ponatinib), d'une chimiothérapie (c.-à-d. hyper-CVAD), ou d'un ITK et d'une association chimiothérapeutique.

Fondement du modèle économique : comparateur historique utilisé dans l'analyse cout-utilité

Le modèle soumis est un modèle de survie partitionnée comprenant cinq états de santé : 1) initial (préréponse), 2) réponse, 3) R/R, 4) guéri et 5) décédé. Tous les patients ont commencé au stade initial (préréponse) où ils sont restés 12 semaines (à moins d'un décès), point à partir duquel les patients passaient à l'état réponse ou R/R. Les patients ayant répondu au traitement avaient un risque de rechute au cours des trois premières années du traitement. S'ils n'avaient pas subi de rechute après trois ans, les patients étaient considérés comme guéris. Les patients à l'état R/R présentaient un risque de décès lié à la LAL dans les trois premières années, après quoi ils passaient à l'état guéri avec un risque subséquent de décès non associé à la LAL.

Une étude de comparaison historique a été fournie et des ajustements statistiques ont été utilisés pour établir les données comparatives indirectes sur l'efficacité utilisées dans le modèle économique. Les principaux inducteurs de coûts sont le médicament et l'hospitalisation. Les utilités n'ont pas été mesurées et proviennent d'une autre étude (TOWER pour les patients Ph-).

Couts liés au médicament : médicament très cher, surtout en comparaison à l'hyper-CVAD et au ponatinib

Le blinatumomab coûte 2 978 \$ par flacon de 38,5 µg. La dose recommandée durant le cycle 1 est de 9 µg par jour pour la première semaine du cycle 1, puis la dose augmente pour les semaines subséquentes à 28 µg par jour des semaines 2 à 4 du premier cycle (la dose pour tous les cycles subséquents [cycles 2 à 5] est de 28 µg par jour pour l'ensemble du cycle de quatre semaines).

Lorsque le calcul des coûts est fondé sur un cycle de six semaines (42 jours, c.-à-d. quatre semaines de traitement suivies d'une pause de deux semaines), le blinatumomab coûte :

- 71 472 \$ par cycle de 42 jours (cycle 1)*; et
- 83 384 \$ par cycle de 42 jours (cycles 2 à 5).

*En supposant que trois flacons peuvent être partagés et seront utilisés pour les jours 1 à 7 du cycle 1 et qu'un flacon de 38,5 µg sera utilisé pour tous les autres jours de traitement (28 flacons pour 28 jours de perfusion).

L'hyper-CVAD (polychimiothérapie) coûte :

- 3 375,66 \$ par cycle de 42 jours; et
- 2250,44 \$ par traitement de 28 jours.

Le ponatinib coûte :

- 45 mg par jour (1 comprimé);
- 331,48 \$ par jour; et
- 9281,44 \$ par traitement de 28 jours.

Estimation du rapport cout/efficacité : incertitude quant à l'estimation en raison de la fonctionnalité du modèle, de la sensibilité au taux de guérison et de la comparaison historique

Une limite importante de l'estimation du rapport cout/efficacité différentiel est la fonctionnalité du modèle (c.-à-d. que le groupe d'orientation économique [GOE] n'a pas été en mesure de tester pleinement les hypothèses pertinentes dans le modèle comme les données sur les rapports de risque). Également, les facteurs suivants ont eu des répercussions sur l'estimation du rapport cout/efficacité différentiel : le cout du blinatumomab, l'hospitalisation des patients prenant le TR, l'horizon temporel et les données sur le délai de guérison. Les nouvelles analyses du GOE sont axées sur l'horizon temporel, le cout de l'hospitalisation des patients prenant le blinatumomab et le TR, la fréquence des changements de pompe et l'utilité initiale.

Voici la meilleure estimation fournie par le GOE du cout différentiel et de l'effet différentiel du blinatumomab lorsqu'on le compare au TR :

- Entre 190 084 \$ et 2015 889 \$ par année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ).
- Le cout supplémentaire du blinatumomab se situe entre 104 685 \$ et 113 389 \$. Les principaux inducteurs de coûts sont le médicament et l'hospitalisation.
- L'effet clinique supplémentaire du blinatumomab est de 0,55 par AVAQ et est principalement induit par le bénéfice lié à la survie. Le GOE note cependant que l'information sur le bénéfice clinique supplémentaire est fondée sur une comparaison indirecte et devrait être interprétée avec prudence.

Les conclusions générales du GOE sur le modèle soumis :

- La comparaison indirecte et l'utilisation d'une cohorte historique pour établir les bénéfices du traitement rendent les résultats hautement incertains. De plus, les utilités n'ont été mesurées dans aucun des groupes et proviennent d'une étude différente.
- L'utilisation des ressources n'a pas été mentionnée dans les études qui ont fourni de l'information sur l'efficacité clinique (sauf l'utilisation du blinatumomab) et cela entraîne une incertitude supplémentaire. Par exemple, nous ne savons pas dans quelle mesure la durée moyenne du séjour à l'hôpital pour l'administration du blinatumomab diffère de la durée recommandée (neuf jours au total). Ce paramètre est incertain pour le groupe ayant reçu la chimiothérapie de référence également. Le GOE a testé des scénarios avec ces paramètres et a fourni une estimation des limites inférieures et supérieures du rapport cout/efficacité différentiel.

FAISABILITÉ DE L'ADOPTION

Aspects à prendre en considération dans la mise en œuvre et impact budgétaire : impact budgétaire sous-estimé

Les facteurs qui influencent le plus l'analyse de l'impact budgétaire (AIB) sont : les estimations épidémiologiques concernant la proportion de patients atteints d'une LAL à lignée cellulaire B, à lignée cellulaire B qui est un précurseur des cellules B, à cellules B avec Ph+, et à cellules B avec Ph+ et une maladie R/R avec valeurs, et la durée d'utilisation et le coût du ponatinib. La principale limite du modèle de l'AIB est la non prise en compte du coût d'administration du médicament pour les deux traitements comparateurs, plus précisément le coût de l'hospitalisation pour l'administration du blinatumomab ou de la chimiothérapie hyper-CVAD. Le GOE note qu'il est probable que ces coûts soient plus élevés pour les patients suivant une chimiothérapie. Le GOE n'est pas en mesure de modifier le modèle pour le vérifier. L'AIB suppose une part de marché importante pour le scénario du traitement financé comparativement au TR choisi par le demandeur : la chimiothérapie, l'ITK ou l'ITK plus une association chimiothérapeutique. Cependant, les données historiques utilisées pour refléter l'étude de comparaison historique ne sont peut-être pas représentatives du Canada. Le CEEP est d'avis que le nombre de patients admissibles a été sous-estimé et conclut donc que l'impact budgétaire a également été sous-estimé.

Aucun patient de l'essai ALCANTARA n'a reçu l'inotuzumab ozogamicine. Le GOC est d'avis que les patients atteints d'une LAL B Ph+ ayant été traités par l'inotuzumab ozogamicine dans le passé et ayant besoin d'un autre traitement seraient admissibles au blinatumomab pourvu qu'ils répondent aux critères d'admissibilité au blinatumomab préalablement décrits.

Le GCP considère que le gaspillage potentiel du médicament en raison de la quantité insuffisante d'agent stabilisant est un obstacle important qui doit être considéré dans l'analyse économique si une recommandation de financement est mise en œuvre pour le blinatumomab. Conformément à la réponse du demandeur, chaque flacon de blinatumomab comprend une solution stabilisatrice intraveineuse (SSIV) de 10 ml et seulement 5,5 ml sont nécessaires par sac de perfusion. La dose de blinatumomab peut être préparée dans un sac de 24, 48, 72 ou 96 heures. Les sacs peuvent être préparés et réfrigérés pendant un maximum de 10 jours. Lorsque des sacs de perfusion de plusieurs jours (p. ex. 48 ou 96 heures) sont préparés, la quantité de SSIV nécessaire est toujours de 5,5 ml par sac; ainsi, au fil du temps, il y aura des quantités restantes de SSIV dans les centres, ce qui évitera le gaspillage de blinatumomab. Des enjeux relatifs à la préparation de chaque sac de perfusion (p. ex. la quantité d'agent stabilisant requis par rapport à la quantité disponible par flacon) ont été notés et il y a donc un risque de gaspillage en raison de la quantité insuffisante d'agent stabilisant disponible pour maximiser l'utilisation des flacons de blinatumomab.

Le modèle soumis suppose un partage de flacons dans les sept premiers jours du traitement et l'utilisation de flacons complets pour toutes les doses subséquentes. Cependant, un gaspillage considérable du blinatumomab est à prévoir compte tenu des défis posés par l'application des protocoles du blinatumomab (p. ex. durées de perfusion variant entre 24 et 96 heures en fonction de la préparation et différents débits de perfusion donc différentes durées de perfusion).

Aucun traitement d'entretien n'a été administré dans l'essai ALCANTARA; cependant, le GOC est d'avis qu'il serait raisonnable d'en envisager un chez les patients atteints d'une LAL B Ph+ qui sont traités par le blinatumomab dans un contexte de R/R. Or, le CEEP note que le GOE n'a pas été en mesure d'effectuer une nouvelle analyse pour tenir compte du traitement d'entretien. Ainsi, les données cliniques et économiques sur l'utilisation du blinatumomab après le cinquième cycle demeurent inconnues dans ce contexte.

Les professionnels de la santé connaissent déjà le blinatumomab et cela en facilite la mise en œuvre.

Comme il n'existe pas de données d'essais cliniques à cet égard, la séquence optimale du blinatumomab et de l'inotuzumab est inconnue dans ce contexte.

Renseignements sur le médicament et la maladie

Médicament	<ul style="list-style-type: none"> Le premier anticorps bispécifique mobilisateur de lymphocytes T construit selon la technologie BITE[®] 38,5 µg par flacon Le blinatumomab est administré par perfusion intraveineuse continue à débit constant à l'aide d'une pompe à perfusion. Un cycle de traitement comprend 28 jours (quatre semaines) de perfusion continue suivis d'une pause de 14 jours (deux semaines) sans traitement. Les patients peuvent recevoir deux cycles de traitement d'induction suivis de trois cycles supplémentaires de traitement de consolidation par blinatumomab. <p>Dose recommandée pour adultes</p> <table border="1" data-bbox="532 674 1513 751"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Poids du patient</th> <th colspan="2">Cycle 1</th> <th>Cycles suivants</th> </tr> <tr> <th>Jours 1 à 7</th> <th>Jours 8 à 28</th> <th>Jours 1 à 28</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>45 kg ou plus</td> <td>9 µg/jour</td> <td>28 µg/jour</td> <td>28 µg/jour</td> </tr> </tbody> </table>	Poids du patient	Cycle 1		Cycles suivants	Jours 1 à 7	Jours 8 à 28	Jours 1 à 28	45 kg ou plus	9 µg/jour	28 µg/jour	28 µg/jour
Poids du patient	Cycle 1		Cycles suivants									
	Jours 1 à 7	Jours 8 à 28	Jours 1 à 28									
45 kg ou plus	9 µg/jour	28 µg/jour	28 µg/jour									
Cancer	<ul style="list-style-type: none"> Patients adultes atteints d'une leucémie aigüe lymphoblastique (LAL) à précurseurs de cellules B, récidivante ou réfractaire. Patients pédiatriques atteints d'une LAL à précurseurs de cellules B sans chromosome Philadelphie, récidivante ou réfractaire (avis de conformité avec conditions). 											
Faits et chiffres sur la maladie	<ul style="list-style-type: none"> La LAL représente environ 15 % des cas de leucémie aigüe chez l'adulte et de ce nombre, 20 % ont une LAL B Ph+. En 2013, un total de 480 Canadiens avaient un diagnostic de LAL et 138 personnes atteintes d'une LAL en sont décédées. 											
Traitement de référence actuel	<ul style="list-style-type: none"> Aucun traitement de référence pour les patients jeunes ou plus âgés dont la maladie est récidivante ou réfractaire. De 50 % à 60 % des jeunes patients atteints d'une LAL B Ph+ qui entreprennent une polychimiothérapie intensive et une prophylaxie intrathécale suivies d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) s'attendent à guérir, et les patients plus âgés sont traités par les inhibiteurs de la tyrosine kinase et la chimiothérapie. 											
Limite du traitement actuel	<ul style="list-style-type: none"> La qualité de vie liée à la santé est affectée par l'intensité et la durée du traitement, et seule une petite proportion des patients dont la maladie est récidivante ou réfractaire sont en mesure d'obtenir une rémission pour être admissibles à la GCSH. 											

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 :

- D^r Kelvin Chan et D^r Winson Cheung, qui n'étaient pas présents à la réunion.
- D^{re} Maureen Trudeau, qui a été exclue en raison d'un conflit d'intérêts.
- Daryl Bell, qui n'a pas voté en raison de son rôle de patient suppléant.

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 :

- D^r Kelvin Chan et D^{re} Marianne Taylor, qui n'étaient pas présents à la réunion.
- D^{re} Maureen Trudeau, qui a été exclue en raison d'un conflit d'intérêts.
- Daryl Bell, qui n'a pas voté en raison de son rôle de patient suppléant.

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 blinatumomab dans le traitement de la leucémie aigüe lymphoblastique à précurseurs de cellules B avec chromosome Philadelphie, huit membres ont déclaré avoir un conflit réel, probable ou perçu, et selon l'application des *Lignes directrices sur les conflits d'intérêts du PPEA*, un de ces membres 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. propriétaire des données, n'a pas consenti à la divulgation de renseignements cliniques; par conséquent, cette information a été caviardée dans la recommandation et les rapports d'orientation accessibles au public.

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 SUR LA MISE EN ŒUVRE DU GCP

Question du GCP	Recommandation du CEEP
<ul style="list-style-type: none"> Le GCP a mentionné que les traitements actuels de la LAL à précurseurs de cellules B avec Ph+ incluent les inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK; p. ex. dasatinib de deuxième génération) en association avec une polychimiothérapie. En cas de rechute, les patients recevraient différents ITK et une polychimiothérapie. 	<ul style="list-style-type: none"> Le CEEP note qu'il n'y a pas de traitement standard pour les patients plus jeunes ou plus âgés dont la maladie est récidivante ou réfractaire et reconnaît que le blinatumomab fait partie d'une nouvelle gamme de traitement pour ces deux catégories de patients.
<p>Population de patients admissibles</p> <ul style="list-style-type: none"> Le GCP note que l'essai ALCANTARA portant sur la LAL B Ph+ n'inclut que des patients ayant un indice fonctionnel ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ≤ 2. Le GCP souhaite obtenir la confirmation que le blinatumomab serait limité aux patients ayant un indice fonctionnel ECOG ≤ 2, puisque les patients peuvent être très malades lorsqu'ils sont en rechute avec un indice ECOG ≥ 3. Il faudrait également considérer l'admissibilité au blinatumomab dans les cas où le score ECOG pourrait être lié à la maladie. Le GCP note que la demande de remboursement concerne la LAL B Ph+ récidivante ou réfractaire. Seuls les patients dont la maladie était récidivante ou réfractaire à au moins un ITK de deuxième génération ou plus récent (dasatinib, nilotinib, bosutinib, ponatinib), ou qui étaient intolérants aux ITK de deuxième génération ou plus récent et intolérants ou réfractaires à l'imatinib étaient admissibles à l'essai. Le GCP souhaite obtenir la confirmation que les critères de l'essai s'appliqueraient au financement. Le GCP note également que le financement des ITK de deuxième génération ou plus récents varie selon les autorités de la santé. Le GCP souhaite obtenir de l'information sur le caractère applicable de l'essai en fonction des ITK antérieurs et du nombre de traitements antérieurs reçus par les ITK. Le GCP a mentionné que certains patients auraient pu recevoir l'inotuzumab ozogamicine par l'entremise d'un essai clinique ou d'un programme d'accès spécial. Le GCP souhaite savoir si les patients qui ont reçu l'inotuzumab ozogamicine seraient admissibles au blinatumomab. 	<p>Le comité reconnaît que l'essai ALCANTARA incluait des patients ayant un indice fonctionnel ECOG ≤ 2 et conclut que les patients ayant un bon indice fonctionnel seraient de bons candidats cliniques pour le blinatumomab. Aussi, le CEEP partage l'avis du GOC selon lequel les patients ayant une maladie récidivante ou réfractaire au traitement par n'importe quel ITK de deuxième génération ou plus récent (dasatinib, nilotinib, bosutinib ou ponatinib) et réfractaire à l'imatinib répondraient aux critères pour recevoir le blinatumomab.</p> <p>Le comité reconnaît que les patients atteints d'une LAL B Ph+ qui sont intolérants aux ITK de deuxième génération ou plus récents et à l'imatinib auraient pu participer à l'essai ALCANTARA, mais il est d'avis que ces patients ont accès à d'autres options de traitement et qu'ils ne répondraient donc pas aux critères pour recevoir le blinatumomab. Par conséquent, le CEEP recommande que la population admissible corresponde aux patients adultes atteints d'une LAL B Ph+ ayant été traités antérieurement par au moins deux ITK et ayant une maladie récidivante ou réfractaire ainsi qu'un bon indice fonctionnel.</p> <p>Qui plus est, le comité reconnaît qu'aucun patient de l'essai ALCANTARA n'a reçu l'inotuzumab ozogamicine, bien que le GOC est d'avis que si les patients avaient reçu l'inotuzumab ozogamicine, il n'y aurait pas de raison de croire que les patients ne s'attacheraient pas à une réponse avec le blinatumomab. Le CEEP réitère que la séquence optimale avec l'inotuzumab ozogamicine est inconnue.</p>

Question du GCP	Recommandation du CEEP
<p>Facteurs de mise en œuvre</p> <ul style="list-style-type: none"> Le GCP note qu'un flacon peut être utilisé pour préparer plus d'un sac de perfusion. Cependant, 5,5 ml d'agent stabilisant sont nécessaires pour préparer chaque sac de perfusion alors que seulement 10 ml sont fournis avec chaque flacon de médicament. Ainsi, il faut prendre l'agent stabilisant d'un autre paquet pour préparer d'autres sacs de médicament à partir d'un même flacon. Le GCP croit qu'il y aurait beaucoup de gaspillage en raison de la quantité insuffisante d'agent stabilisant disponible pour maximiser l'utilisation des flacons de blinatumomab. La demande de financement indique que les patients pourraient recevoir cinq cycles de traitement (deux cycles de traitement d'induction suivis de trois cycles additionnels de traitement de consolidation). Cependant, le GCP note que dans l'essai TOWER portant sur la LAL Ph⁻, les patients ont reçu 12 mois de traitement d'entretien après les cinq cycles initiaux. Le GCP souhaite savoir quelle est la posologie maximale du blinatumomab pour les patients atteints de LAL Ph⁺. Les professionnels de la santé connaissent déjà le blinatumomab et cela facilite la mise en œuvre. 	<p>Également, le comité a examiné les facteurs de mise en œuvre mentionnés par le GCP et reconnaît les défis posés par la préparation de chaque sac de perfusion et la quantité insuffisante d'agent stabilisant fournie avec chaque flacon. Bien que le demandeur ait répondu à la préoccupation concernant la quantité insuffisante d'agent stabilisant fournie avec le blinatumomab, le CEEP conclut que la quantité insuffisante de stabilisant pourrait mener à un gaspillage important.</p> <p>Le CEEP note aussi que le modèle soumis suppose un partage de flacons au cours des sept premiers jours du traitement et l'utilisation de flacons complets pour toutes les doses subséquentes. Cependant, le CEEP s'attend à un gaspillage important du blinatumomab, compte tenu des défis posés par la mise en œuvre des protocoles d'administration du blinatumomab (p. ex. durées de perfusion variant de 24 à 96 heures en fonction de la préparation, différents débits de perfusion donc différentes durées de perfusion, etc.). Le CEEP conclut que les autorités de la santé devront envisager le recours à des mécanismes de réduction du gaspillage au moment de l'application d'une recommandation de remboursement, notamment en plaidant pour l'offre de flacons de plus petite taille.</p> <p>Le CEEP note qu'aucun traitement d'entretien n'a été administré dans l'essai ALCANTARA, mais appuie l'énoncé du GOC à cet égard. Or, le CEEP note que le GOE n'a pas été en mesure d'effectuer une nouvelle analyse pour tenir compte du traitement d'entretien. Ainsi, le CEEP conclut que les données cliniques et économiques sur l'utilisation du blinatumomab après le cinquième cycle sont inconnues dans ce contexte.</p> <ul style="list-style-type: none"> Le CEEP note que les professionnels de la santé connaissent déjà le blinatumomab et considère que cela facilite la mise en œuvre. Cependant, le comité est d'avis que l'expérience de l'utilisation du blinatumomab ne change en rien les préoccupations soulevées par la complexité et le niveau considérable de ressources nécessaires à la préparation et à l'administration du médicament et à la prise en charge de ses EI.
<p>Séquence et priorité des traitements</p> <p>Le GCP note que l'inotuzumab ozogamicine a récemment été examiné dans le traitement de la LAL à précurseurs de cellules B, récidivante ou réfractaire. Le GCP souhaite obtenir une orientation sur la séquence du blinatumomab et de l'inotuzumab ozogamicine dans ce contexte.</p>	<p>Enfin, le CEEP a examiné la demande d'orientation du GCP sur la séquence optimale et la priorité de traitement en ce qui concerne l'inotuzumab ozogamicine et le blinatumomab pour la LAL B Ph⁺, récidivante ou réfractaire. Le CEEP note qu'il n'existe pas de données d'essais cliniques à cet égard et conclut que la séquence optimale du blinatumomab et de l'inotuzumab dans ce contexte est inconnue.</p>

CEEP = Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; GCP = Groupe consultatif provincial; GOC = Groupe d'orientation clinique; GOE = Groupe d'orientation économique; ITK = inhibiteur de la tyrosine kinase; LAL = leucémie aigüe lymphoblastique; Ph⁺ = chromosome Philadelphie positif; Ph⁻ = chromosome Philadelphie négatif.