

COMITÉ D'EXPERTS EN EXAMEN DU PPEA (CEEP)

Recommandation finale au sujet de la midostaurine (Rydapt) dans le traitement de la mastocytose systémique

Médicament	Midostaurine (Rydapt)
Critère de remboursement demandé	Dans le traitement de patients adultes atteints de mastocytose systémique grave (MSG), de mastocytose systémique associée au néoplasme hématologique (MS-ANH) ou de leucémie à mastocytes.
Demandeur	Novartis Pharmaceuticals Canada
Fabricant	Novartis Pharmaceuticals Canada
Date de l'avis de conformité	Le 3 octobre 2018
Date de présentation de la demande	Le 13 août 2019
Parution de la recommandation initiale	Le 30 janvier 2020
Parution de la recommandation finale	Le 2 avril 2020

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 pris en compte la rétroaction des parties prenantes. La recommandation finale remplace la recommandation initiale.

Cout du médicament	
Cout approximatif du médicament par patient, par mois (28 jours) :	La midostaurine coûte 167,92 \$ par capsule de 25 mg. À la dose recommandée de 100 mg administrée deux fois par jour, la midostaurine coûte 1 343,40 \$ par jour et 37 615,16 \$ par cycle de 28 jours.

<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 ne recommande pas le remboursement de la midostaurine dans le traitement des patients adultes atteints de mastocytose systémique avancée, soit en cas de mastocytose systémique grave (MSG), de mastocytose systémique associée au néoplasme hématologique (MS-ANH) ou de leucémie à mastocytes.</p> <p>Le Comité formule cette recommandation parce qu'il n'est pas convaincu que la midostaurine présente un bénéfice clinique net comparativement aux traitements de cytoréduction offerts, compte tenu des limites des données probantes issues des essais cliniques de phase II. Malgré le besoin non satisfait concernant l'offre d'une option thérapeutique approuvée pour cette pathologie rare et le fait que la midostaurine exerce une activité antitumorale, le Comité met en garde contre la forte incertitude qui entoure l'ampleur du bénéfice clinique de cet agent par rapport aux comparateurs appropriés en ce qui concerne les résultats ayant un poids décisionnel important comme la survie globale (SG), la survie sans progression (SSP) et la qualité de vie (QV).</p> <p>Le CEEP conclut que la midostaurine répond aux valeurs des patients dans le sens où elle peut offrir une prise en charge des symptômes et le maintien de la QV dans le contexte de cette maladie rare pour laquelle il reste des besoins à combler.</p> <p>Le CEEP conclut qu'au prix soumis, la midostaurine n'est pas rentable comparativement aux traitements cytoréducteurs existants et représente un traitement coûteux. Il existe dans les estimations du rapport cout/efficacité une grande incertitude liée au manque de données comparatives robustes, qu'elles soient directes ou indirectes, dans l'évaluation économique présentée.</p>
<p>Prochaines étapes possibles pour les parties prenantes</p>	<p>Possibilité de présenter une nouvelle demande d'évaluation en vue du remboursement du médicament</p> <p>Le CEEP considère que de nouvelles données cliniques comparant la midostaurine avec les traitements offerts actuellement au Canada aux patients adultes atteints de mastocytose systémique pourraient servir de base à la présentation d'une nouvelle demande auprès de l'ACMTS. Ces données devraient porter sur des critères d'évaluation de l'efficacité qui sont importants pour les prises de décisions, comme la SG, la SSP et la QV.</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

La mastocytose systémique avancée regroupe trois sous-types rares de néoplasmes mastocytaires : la mastocytose systémique grave (MSG), la mastocytose systémique associée au néoplasme hématologique (MS-ANH) et la leucémie à mastocytes. Au Canada, on ne dispose d'aucune donnée épidémiologique propre au pays concernant l'incidence et la prévalence de cette maladie. Selon les estimations fournies par l'étude d'une population danoise (Cohen et coll. [2014]), l'incidence combinée de la mastocytose systémique avancée est de 0,06 cas pour 100 000 personnes (0,01 pour la MSG; 0,04 pour la MS-ANH; 0,01 pour la leucémie à mastocytes), et la prévalence estimée serait de 0,4 cas pour 100 000 personnes. La mastocytose systémique avancée est un cancer agressif associé à des taux élevés de morbidité et de mortalité. Les symptômes liés à la maladie comprennent l'atteinte osseuse, les ascites, le dysfonctionnement hépatique et l'atteinte cutanée. La survie globale (SG) médiane est de trois ans et demi pour la MSG, de deux ans pour la MS-ANH, et de moins de six mois pour la leucémie à mastocytes. Il n'existe aucun traitement de référence contre la mastocytose systémique avancée au Canada; les traitements cytoréducteurs actuellement utilisés hors indication au Canada comprennent l'interféron, la cladribine, l'imatinib, l'hydroxyurée et la cytarabine. À l'instar du groupe d'orientation clinique (GOC) de l'ACMTS et des cliniciens inscrits, le CEEP estime que les taux de réponse aux traitements cytoréducteurs existants sont faibles et que des traitements efficaces et tolérables qui atténuent les symptômes de la maladie et prolongent la survie sont nécessaires pour combler les besoins. Les commentaires transmis au sujet de la recommandation initiale par le GOC, le promoteur et le groupe de défense des intérêts des patients de la Société canadienne de la mastocytose (MSC), avec l'appui de la Canadian Organization for Rare Disorders (CORD), mettent en avant l'important besoin à combler dans la population cible actuelle. Le CEEP confirme ce besoin et prend acte de la réponse du GOC dans le rapport d'évaluation clinique final de l'ACMTS indiquant que la midostaurine semble avoir une efficacité relativement grande et une faible toxicité comparativement aux traitements cytoréducteurs offerts. Cependant, compte tenu des nombreuses limites des données probantes issues d'essais cliniques de phase II sur la midostaurine, le Comité n'est pas convaincu du bénéfice clinique net de cet agent par rapport aux traitements cytoréducteurs existants ni du fait qu'elle comble adéquatement les besoins des patients atteints de mastocytose systémique avancée pour des traitements plus efficaces.

Le CEEP a examiné les résultats de deux essais de phase II, ouverts et non comparatifs (étude 2201 et étude 2213), qui évaluent l'efficacité et l'innocuité de la midostaurine dans le traitement de patients adultes atteints de MSG, de MS-ANH ou de leucémie à mastocytes. L'étude 2201 a fourni les principales données utilisées dans le cadre de la demande, lesquelles ont été complétées par les données de l'étude 2213, qui portait sur une population de patients beaucoup plus restreinte. Bien que l'ampleur et la durée des réponses tumorales objectives observées avec la midostaurine dans ces études soient importantes, son bénéfice clinique est entaché d'une forte incertitude tenant aux limites des données probantes issues d'essais cliniques non comparatifs de phase II. Les préoccupations du CEEP portent notamment sur l'importance accordée à la réponse tumorale comme critère d'évaluation principal du bénéfice du traitement, l'évaluation des paramètres d'efficacité reposant sur des données non déterminées au préalable ni ajustées en raison de comparaisons multiples au moment de leur collecte, le regroupement des résultats relatifs à l'efficacité du traitement pour les trois sous-types de la maladie (c.-à-d., la MSG, la MS-ANH et la leucémie à mastocytes), dont les issues sur le plan de la survie sont différentes, et la conception des études ne permettant pas d'établir la signification statistique pour les critères d'évaluation secondaires (p. ex., la SSP ou la SG). Le taux de réponse globale (TRG) constitue un indicateur de substitution incertain de la survie liée à la mastocytose systémique. L'ampleur de l'effet clinique de la midostaurine comparativement aux traitements existants est donc incertaine compte tenu du manque de données comparant des résultats qui sont importants pour la prise de décisions comme pour les patients, c'est-à-dire la SG, la SSP et la QV.

Le CEEP, en reconsidérant la recommandation initiale, tient compte des commentaires transmis par le promoteur, le groupe de défense des intérêts des patients de la MSF, avec le soutien de la CORD, et le GOC concernant l'entente de partage des risques relatif à la midostaurine entre les payeurs publics et le promoteur. En vertu de cette entente, le promoteur doit recueillir des données supplémentaires en vue d'une soumission ultérieure à l'ACMTS. Le Comité rappelle que son mandat est de formuler des recommandations sur le remboursement des médicaments anticancéreux, en précisant, le cas échéant, les conditions et/ou les critères de remboursement. Ces recommandations s'adressent aux ministères de la Santé provinciaux et territoriaux participants, aux organismes de lutte contre le cancer et aux programmes de médicaments fédéraux en fonction des demandes de remboursement initiales ou réitérées. À l'heure actuelle, ce mandat exclut l'élaboration de recommandations portant sur les nouveaux mécanismes de soutien à l'accès aux traitements pour les patients atteints de maladies rares à l'intention des autorités compétentes. Dans son rapport final d'orientation clinique, le GOC note que le National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

recommande la midostaurine en tant qu'option de traitement de première intention de la mastocytose systémique avancée. Cependant, le Comité rappelle que les organisations qui élaborent des lignes directrices de pratique clinique ont des objectifs qui diffèrent de ceux des organismes d'évaluation des technologies de la santé (ETS). Les lignes directrices de pratique clinique visent à optimiser les soins prodigués aux patients en prenant en compte les données sur l'innocuité et l'efficacité d'autres modalités de traitement et les opinions d'experts. L'ETS a une mission plus large dans le sens où elle examine l'efficacité comparative de différentes stratégies de traitement dans ses multiples dimensions, tout en s'efforçant de trouver un équilibre entre les valeurs, les besoins, les préférences et les perspectives des patients et de la société.

Le CEEP a passé en revue le profil de toxicité de la midostaurine. Il note qu'une forte proportion des patients subit des effets indésirables (EI) soupçonnés d'être liés au médicament et qu'il faut arrêter le traitement ou en réduire la dose chez la majorité des patients. Le pourcentage élevé de patients ayant abandonné le traitement en raison d'EI est également préoccupant. Les EI les plus fréquents qui semblent liés au médicament touchent l'appareil digestif (p. ex., nausées, vomissements et diarrhée). Les EI de grade 3 ou 4 les plus courants sont dus à la myélosuppression (p. ex., anémie, thrombopénie et neutropénie). Les études disponibles sont des essais de phase II non randomisés et à groupe unique; il est donc difficile d'interpréter les événements liés à l'innocuité de la midostaurine, car tous les patients reçoivent le même traitement.

D'après les données à caractère exploratoire de l'étude 2201 relatives aux résultats rapportés par les patients, la midostaurine pourrait ne pas avoir d'effets négatifs sur la QV. Néanmoins, le nombre de patients signalant leurs scores de QV diminue sensiblement au cours de la première année. Le Comité conclut donc que les résultats liés à la QV sont entachés d'une grande incertitude liée au devis ouvert de l'étude, à l'absence de groupe témoin et à la décroissance du nombre de réponses des patients à cet égard.

En outre, les essais de phase II servent principalement à formuler des hypothèses et ont pour objectif de déterminer si les résultats sont suffisamment prometteurs pour passer à l'étape ultérieure d'un essai de confirmation de phase III. Le Comité reconnaît que la réalisation d'un essai de phase III comparant la midostaurine aux traitements cytogénétiques actuellement offerts n'est probablement pas possible, mais il ne peut conclure avec certitude que ce médicament comble le besoin de traitements plus efficaces et tolérables, en raison de l'incertitude associée aux résultats des essais de phase II, qui comportent d'importantes limites tant dans leur méthodologie que dans leurs plans d'analyse statistique.

Le CEEP a délibéré sur les observations transmises par un groupe de défense d'intérêts des patients, avec l'appui d'un autre groupe de patients. Compte tenu de la rareté des cas de mastocytose systémique avancée, la contribution du petit nombre de patients déjà traités par la midostaurine et la présentation équilibrée des réponses par les groupes de patients sont très appréciées. Certains des patients traités par la midostaurine se disent très favorables à ce traitement en raison de l'amélioration de la QV qu'il procure, tandis que d'autres témoignent des bénéfices, mais aussi des difficultés relativement à la posologie et aux effets indésirables. Certains patients signalent également avoir dû arrêter le traitement en raison d'EI. Le CEEP observe que les patients accordent de l'importance aux traitements qui permettent d'améliorer la prise en charge des symptômes et la QV, et de prolonger la survie. Bien que la midostaurine exerce une activité antitumorale, les données probantes existantes ne permettent pas de déterminer si elle améliore les taux de réponse et de survie comparativement aux traitements actuels. Au moment de la reconsidération de la demande, le CEEP prend acte de la rétroaction du groupe de défense des intérêts des patients de la MSC, appuyé par la CORD, concernant les quelques sujets ayant obtenu des effets bénéfiques du traitement par la midostaurine dans ce contexte. Plus précisément, ces effets très positifs concernent la prise en charge des symptômes, la QV et les événements indésirables. Le CEEP conclut que la midostaurine répond aux valeurs des patients atteints d'une maladie rare et dont les besoins ne sont pas comblés en permettant de prendre en charge les symptômes et potentiellement de maintenir la QV.

Le CEEP s'est penché sur le rapport cout/efficacité du traitement par la midostaurine chez les patients atteints de MSG, de MS-ANH ou de leucémie à mastocytes et conclut que ce traitement n'est pas rentable par rapport aux options de cytoréduction actuellement offertes (c.-à-d., interféron, hydroxyurée, cladribine et cytarabine). Le traitement par la midostaurine est coûteux, et le facteur qui a la plus grande influence sur son cout différentiel comparativement à un traitement cytoréducteur est le cout même du médicament. Selon la meilleure estimation du groupe d'orientation économique (GOE) de l'ACMTS, la probabilité que la midostaurine soit rentable à n'importe quel seuil de rentabilité conforme à l'usage est négligeable. Les bénéfices différentiels de la midostaurine sont le plus sensibles en ce qui concerne le rapport des risques instantanés (RRI) de la SG et les estimations des valeurs d'utilité. En l'absence d'essais comparatifs, le promoteur utilise les évaluations comparatives de la SG et du TRG tirées de la documentation, ce qui est considéré comme une donnée de faible qualité (p. ex., faibles tailles des échantillons, peu de données rapportées, analyses rétrospectives et éléments de données manquants). L'équipe responsable de l'évaluation méthodologique, le GOE et le CEEP indiquent que la principale limite de la comparaison naïve des traitements est qu'on ne peut déterminer si les différences observées entre les traitements ou leur similarité sur le plan de l'efficacité sont bien attribuables au traitement et non à des biais ou à des facteurs de confusion (p. ex., différences sur le plan des populations étudiées, des définitions des critères d'évaluation ou des plans des études). Compte tenu de ces limites, l'efficacité comparative de la midostaurine par rapport aux traitements cytoréducteurs

existants reste incertaine. La portée limitée des données cliniques sur la midostaurine, qui sont tirées d'études de phase II non comparatives, et le manque de données comparatives indirectes robustes sur les estimations de l'efficacité du traitement amènent le Comité à conclure à la forte incertitude des estimations du rapport coût/efficacité.

Le CEEP a examiné la faisabilité de la mise en œuvre d'une recommandation préconisant le remboursement de la midostaurine dans le traitement des patients adultes atteints de MSG, de MS-ANH ou de leucémie à mastocytes. Le Groupe consultatif provincial (GCP) fait remarquer que le coût élevé et l'abordabilité de la midostaurine pourraient faire obstacle à la mise en œuvre d'un remboursement et que cette question devrait être examinée. Par ailleurs, le fardeau posologique lié à la prise quotidienne d'un nombre total de huit capsules, en plus des médicaments concomitants, représente un autre défi, sans compter que certaines autorités compétentes ne peuvent offrir le dépistage de la mutation D816V de KIT. Le traitement par la midostaurine est également très coûteux et son incidence sur l'impact budgétaire à l'échelle du Canada est élevée. Les facteurs ayant la plus grande incidence sur l'analyse d'impact budgétaire sont le taux de remboursement du médicament par les régimes publics, la part de marché de la midostaurine, les taux d'incidence de la mastocytose systémique, ainsi que la durée du traitement. Le CEEP note qu'une des grandes faiblesses de l'analyse d'impact budgétaire réside dans le fait que d'importantes données d'entrée du modèle reposent sur des hypothèses.

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 commentaires d'un groupe de défense d'intérêts des patients : la Société canadienne de la mastocytose (MSC), avec le soutien de la Canadian Organization for Rare Disorders (CORD);
- les commentaires d'un clinicien inscrit;
- 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 canadienne de la mastocytose (MSC), avec le soutien de la Canadian Organization for Rare Disorders (CORD);
- un clinicien inscrit;
- le GCP;
- le promoteur, Novartis Pharmaceuticals Canada.

La recommandation initiale du CEEP préconisait de ne pas rembourser le traitement par la midostaurine chez les patients adultes atteints de mastocytose systémique avancée, ce qui comprend la mastocytose systémique grave (MSG), la mastocytose systémique associée au néoplasme hématologique (MS-ANH) et la leucémie à mastocytes.

Les commentaires obtenus au sujet de la recommandation initiale indiquent que le GCP et le clinicien inscrit appuient cette recommandation, tandis que le promoteur et le groupe de défense des intérêts des patients y sont défavorables.

Bénéfice clinique global

Portée de la revue systématique du PPEA

La présente revue vise à évaluer l'efficacité et l'innocuité de la midostaurine dans le traitement des patients adultes atteints de MSG, de MS-ANH ou de leucémie à mastocytes.

Études retenues : deux essais non comparatifs de phase II

La revue systématique du PPEA porte sur deux essais non randomisés : l'étude 2201, un essai de phase II non comparatif (ensemble d'analyse intégral [EAI] : n = 116; population évaluable pour le principal critère d'efficacité [PEP] : n = 89) et l'étude 2213, aussi un essai de phase II non comparatif (EAI et PEP : n = 26).

L'étude 2201 est un essai international de phase II, multicentrique et non randomisé, à devis ouvert et à groupe unique, qui évalue l'efficacité et l'innocuité de la midostaurine chez des patients atteints de MSG, de MS-ANH ou de leucémie à mastocytes.

L'étude 2213 est un essai multicentrique, à devis ouvert et à groupe unique, menée à l'initiative des chercheurs et commanditée par le fabricant, qui porte également sur des patients atteints de MSG, de MS-ANH ou de leucémie à mastocytes.

Dans les deux essais, l'intervention consiste en l'administration par voie orale de midostaurine à 100 mg deux fois par jour de façon continue pendant des cycles de quatre semaines. Lors de l'étude 2201, les patients ont été soumis à un maximum de six cycles de midostaurine avant de participer à la phase de prolongation. Lors de l'étude 2213, la midostaurine a été administrée pendant un maximum de 12 cycles avant que les patients passent à la phase de prolongation; cependant, en l'absence de réponse majeure (RM) ou de réponse partielle (RP) au cours des deux premiers mois, le traitement a été interrompu. Par ailleurs, dans les deux essais, le traitement par la midostaurine s'est poursuivi durant les phases de prolongation jusqu'à la progression de la maladie, l'apparition de réactions toxiques inacceptables ou l'abandon par le patient. L'évaluation de l'efficacité et des effets indésirables porte sur les patients recrutés pendant les phases initiale et de prolongation des essais.

Les patients pouvaient être admis aux deux essais, quel que soit leur statut concernant la mutation D816V de KIT, mais ils devaient présenter au moins un critère C, un indice fonctionnel ECOG (European Cooperative Oncology Group) compris entre 0 et 3 et un fonctionnement rénal et hépatique adéquat.

Les principaux critères d'exclusion des deux essais sont la présence d'une pathologie cardiovasculaire grave, comme l'insuffisance cardiaque congestive, et le recours à un facteur de croissance hématopoïétique comme traitement de soutien dans les deux semaines précédant l'inclusion dans l'étude. L'étude 2201 a également exclu les patients ayant connu une rechute après avoir reçu au moins trois traitements contre la mastocytose systémique, ou ceux qui présentaient une éosinophilie et une fusion FIP1L1-PDGFR alpha connue, à moins que le patient ait rechuté ou présenté une progression de la maladie sous imatinib.

Population étudiée : âge médian de 64 ans, sous-type majoritaire de MS-ANH et forte proportion de patients ayant un indice fonctionnel ECOG de 2 ou 3

Dans l'étude 2201 (PEP) (n = 89), l'âge médian était de 64 ans (étendue : 25-82), 64 % des patients étaient des hommes, et 36 % avaient un indice fonctionnel ECOG de 2 ou 3. Plus de 50 % des patients n'avaient reçu aucun traitement contre la mastocytose systémique et la plupart (87 % dans la PEP) étaient porteurs de la mutation D816 de KIT. La PEP comprenait 16 (18 %) patients atteints de MSG, 57 (64 %) patients atteints de MS-ANH et 16 (18 %) patients atteints de leucémie à mastocytes (parmi lesquels six [7 %] présentaient une leucémie à mastocytes associée à un néoplasme hématologique). Tous les patients présentaient au moins un signe d'atteinte organique et la plupart (43 % dans la PEP) présentent au moins trois critères C. Les taux médians de tryptase au départ étaient de 236 ng/ml (étendue : 27-12 069) et le pourcentage médian de mastocytes médullaires atteignait 50 % (étendue : 8-98) dans la PEP.

Dans l'étude 2213, l'âge médian était de 64,5 ans (étendue : 24-79), 58 % des patients étaient des hommes, et 54 % avaient un indice fonctionnel ECOG de 2 ou 3. La majorité des patients (plus de 80 %) avaient reçu des traitements antérieurs et étaient porteurs de la mutation D816 de KIT (77 %). Des 26 patients inclus dans l'EAI, trois (12 %) avaient reçu un diagnostic de MSG, 17 (65 %), un diagnostic de MS-ANH, et six (23%), un diagnostic de leucémie à mastocytes. Tous les patients présentaient au moins un signe d'atteinte organique et le plus grand groupe de patients (39 %) présentait au moins deux critères C. Les taux médians de tryptase au départ étaient de 323 ng/ml (étendue : 22-1 255) et le pourcentage médian de mastocytes médullaires atteignait 50 % (étendue : 5-95).

Principaux résultats quant à l'efficacité : taux de réponse importants mais incertains

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité dans l'étude 2201 est le TRG, défini par la proportion de patients obtenant une réponse confirmée (c.-à-d., une RM ou une RP pendant les six premiers cycles de traitement par la midostaurine, confirmée par le comité responsable de l'étude pendant huit semaines ou plus dans la PEP, conformément aux critères de Valent et de Cheson modifiés). Les critères secondaires incluent la durée de la réponse, le délai écoulé jusqu'à l'obtention de la réponse, la SSP, la SG, l'innocuité et la tolérabilité, ainsi que la réponse histopathologique basée sur l'infiltrat mastocytaire dans la moelle osseuse et les taux de tryptase sérique. Les critères exploratoires comprennent l'évaluation des résultats rapportés par les patients (RRP) à l'aide des échelles MSAS (Memorial Symptom Assessment Scale) et SF-12 (Medical Outcomes Study 12-Item Short-Form Health Survey).

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité dans l'étude 2213 est le TRG, défini par la proportion de patients obtenant la meilleure réponse globale de RM ou de RP, évaluée par les chercheurs au cours des deux premiers cycles de traitement par la midostaurine, conformément aux critères de Valent et confirmée sur une période de huit semaines ou plus. Les critères secondaires sont notamment l'innocuité et la tolérabilité, les paramètres pharmacocinétiques, le statut à l'égard des mutations de KIT, la SG et la SSP. Les RRP ne sont pas mesurés dans cette étude.

Dans l'étude 2201, à la date de collecte des données du 1^{er} décembre 2014, 54 patients (60,7 %) étaient décédés au sein de la PEP, et la SG médiane était de 26,8 mois (IC à 95 % de 17,6 à 34,7). Lors de l'analyse finale de la SG (date de collecte des données du 24 août 2017), la SG médiane dans la PEP était comparable : 26,8 mois (IC à 95 % de 17,6 à 34,4). À la date de collecte des données du 1^{er} décembre 2014, la SSP médiane était de 17,0 mois (IC à 95 % de 10,2 à 24,8). En ce qui concerne le TRG (critère d'évaluation principal), dont les valeurs au sein de la PEP sont confirmées par le comité responsable de l'étude, à la même date de collecte des données, 53 patients présentaient une meilleure réponse confirmée de RM (n = 40) ou de RP (n = 13), ce qui correspond à un TRG de 59,6 % (IC à 95 % de 48,6 à 69,8). La durée des réponses est de 31,4 mois (IC à 95 % de 10,8 à non estimable [NE]).

Dans l'étude 2213, [REDACTED] tandis qu'à la date de collecte des données du 1^{er} mars 2017, 22 patients (84,6 %) étaient décédés, et la SG médiane était de 40,0 mois (IC à 95 % de 27,3 à 52,7) pour l'EAI. *(Le rapport d'orientation du PPEA renferme certains renseignements que le fabricant a demandé de tenir confidentiels, en vertu des lignes directrices de divulgation d'information dans le cadre du PPEA. Ces renseignements demeureront caviardés jusqu'à ce que le fabricant autorise leur diffusion publique.)* Au sein de l'EAI, la SSP médiane est de 38,6 mois (IC à 95 % de 11,3 à NE) et de 41,0 mois (IC à 95 % de 4,4 à 77,6) pour les deux dates de collecte des données, respectivement. À la date de collecte des données du 3 décembre 2012, 13 patients (50,0 %) présentaient une RM et six patients (23,1 %), une RP, ce qui correspond à un TRG évalué par les chercheurs (critère d'évaluation principal) de 73,1 % (IC à 95 % de 52,2 à 88,4). À la date de collecte de données du 1^{er} mars 2017, le TRG était de 69 % (IC à 95 % de 50 à 88).

Résultats rapportés par les patients : maintien possible de la QV

Les RRP, qui sont mesurés au moyen de la MSAS et du SF-12, sont inclus dans l'étude 2201 en tant que critères exploratoires. Les questionnaires sont soumis à chaque cycle pendant les 12 premiers cycles, puis tous les trois cycles jusqu'à la progression de la maladie, l'apparition d'effets toxiques inacceptables ou la fin de l'étude, selon la première occurrence. Un score inférieur à la MSAS indique une atténuation ou une réduction des symptômes. Un score supérieur au SF-12 fait état d'une amélioration de la qualité de vie liée à la santé (QVLS). On note une diminution notable du nombre de patients fournissant des scores de QV au cours de la première année.

Évaluation selon le SF-12 : sur les 89 patients inclus dans la PEP, 53 (pour lesquels on dispose de toutes les valeurs de départ ou dont les scores initiaux sont supérieurs à 0) ont fait l'objet d'une évaluation pendant au moins 168 jours. Sur ces 53 patients, 10 (18,9 %) ont présenté une augmentation de 50 % ou plus à la composante physique et 3 (5,7 %), à la composante mentale, par rapport au départ.

Évaluation selon la MSAS : sur les 89 patients inclus dans la PEP, 52 ont fait l'objet d'une évaluation pendant au moins 168 jours s'échelonnant sur cinq cycles. En tout, 20 des 52 patients (38,5 %) ont présenté une diminution de 50 % ou plus du score MSAS total par rapport au départ sur une période d'au moins 168 jours.

L'équipe de l'ACMTS responsable de l'évaluation méthodologique note que la diminution du nombre de patients admissibles au cours des 12 premiers cycles de traitement fait peser une incertitude sur les RRP à partir du cycle 12, et possiblement de cycles antérieurs. Les évaluations des RRP jusqu'au cycle 12 peuvent ne pas représenter fidèlement les expériences des patients concernant le traitement par la midostaurine pendant une plus longue période. En outre, l'essai n'étant pas randomisé, on ne peut pas établir l'incidence du traitement par la midostaurine sur les RRP comparativement à d'autres traitements. Les données sur les RRP sont tirées d'analyses descriptives à visée exploratoire. Ces limites empêchent de tirer des conclusions définitives concernant l'incidence du traitement par la midostaurine sur la QV d'après les RRP.

Innocuité : forte proportion d'EI soupçonnés d'être liés au médicament à l'étude

D'après l'analyse des données groupées sur l'innocuité des études 2201 et 2213, tous les patients (100 %) dans les deux études ont subi un EI, dont respectivement 93,1 % et 96,2 % étaient soupçonnés d'être liés au traitement. Les EI les plus fréquents que l'on soupçonne être liés au traitement sont les troubles gastro-intestinaux (à savoir, nausées, vomissements et diarrhée), qui étaient de grade 1 ou 2 dans la plupart des cas. En outre, 88,8 % (étude 2201) et 61,5 % (étude 2213) des patients ont présenté des EI de grade 3 ou 4, les plus fréquents étant dus à la myélosuppression (p. ex., anémie, thrombopénie et neutropénie).

Des EI graves se sont produits chez 68,3 % des patients d'après l'ensemble de données groupées, les plus courants étant la pneumonie (7,0 %), le sepsis (7,0 %) et l'infection urinaire (4,2 %). Les EI hématologiques le plus souvent signalés comme étant graves sont la neutropénie fébrile (4,9 %) et l'anémie (4,2 %).

Des EI ayant conduit à l'abandon du traitement sont rapportés par 34 (23,9 %) patients. Les plus fréquents sont les nausées (2,1 %), les ascites (2,1 %) et l'allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme (2,1 %).

Des interruptions de dose sont rapportées par 67 patients (47,2 %) : 29 patients (20,4 %) ont signalé une seule interruption tandis que 38 patients (26,8 %) en ont signalé plusieurs. Des réductions de la dose sont rapportées par 84 patients (59,2 %) : 38 patients (26,8 %) ont signalé une seule réduction de dose, tandis que 46 patients (32,4 %) en ont signalé plusieurs. Les EI étaient le plus souvent invoqués pour expliquer les interruptions de traitement (59 interruptions sur 67) et les réductions de dose (63 réductions sur 84), suivis d'erreurs de posologie. Les EI menant à une interruption ou à un ajustement de la dose touchent le plus souvent le tractus gastro-intestinal.

Au total, dans les deux essais, 26 décès (18,3 % des patients) se sont produits durant le traitement (ces décès ont eu lieu pendant le traitement et dans les 28 jours suivant l'administration de la dernière dose du médicament à l'étude). Dix décès sont directement attribués à la progression de la maladie; dans les autres cas, les causes fréquentes sont le sepsis (n = 5), les troubles cardiaques (n = 5) et la défaillance de plusieurs organes (n = 3). En outre, sept autres décès survenus pendant le traitement sont rapportés après les dates de collecte des données des études individuelles jusqu'au 30 avril 2016 (soit, quatre décès dans l'étude 2201 et trois décès dans l'étude 2213, dont quatre ont été imputables à la progression de la maladie). Aucun des décès n'a été jugé par les chercheurs comme étant relié au médicament à l'étude.

Limites : absence de données de comparaison directe avec les traitements actuels

Un examen critique visant à effectuer une comparaison naïve du traitement par la midostaurine et du traitement de référence chez des patients atteints de mastocytose systémique avancée a été réalisé. La comparaison des RRI relatifs à la SG utilisée dans le modèle économique provient d'une étude de Chandesris et coll. (2016-2017), alors que le GOE a utilisé les RRI tirés d'une étude de Reiter et coll. (2019). Les deux études (Chandesris *et al.* et Reiter *et al.*) tentent d'apparier les patients traités par la midostaurine avec une cohorte historique. Les estimations comparatives du TRG dans le modèle économique sont obtenues par la mise en commun des taux de réponse objective estimés provenant de deux études (Barete *et al.* [2015] et Valent *et al.* [2003]) qui rapportent le TRG obtenu avec la cladribine et l'interféron, respectivement. L'équipe de l'ACMTS responsable de l'évaluation méthodologique et le GOE relèvent plusieurs limites dans la comparaison naïve des traitements. Lorsqu'on a recours à ce type de comparaison, il n'est pas possible de déterminer si les différences ou les similarités observées sur le plan de l'efficacité sont attribuables uniquement aux traitements ou s'ils s'expliquent par des biais ou des facteurs confusionnels, comme des différences liées aux populations ou aux plans des études, ou encore aux définitions des critères d'évaluation. Parmi les autres facteurs qui accroissent l'incertitude associée aux estimations des effets, citons la description insuffisante des méthodologies des études, la petite taille des échantillons, le peu de données rapportées, la nature rétrospective des analyses et les éléments de données manquants, ainsi que l'absence de comparaisons indirectes des données sur l'innocuité et la QV. À cause de ces limites, le CEEP convient, à l'instar de l'équipe responsable de l'évaluation méthodologique et du GOE, que l'efficacité comparative de la midostaurine et des autres options thérapeutiques offertes demeure très incertaine.

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

La mastocytose systémique avancée comprend trois types rares de néoplasmes mastocytaires : la MSG, la MS-ANH et la leucémie à mastocytes. Si l'on extrapole les résultats de l'étude d'une population danoise (Cohen *et al.* [2014]) à la population canadienne de 37 millions d'habitants, le GOC estime qu'il y aurait environ 20 nouveaux cas de mastocytose systémique avancée par année (un chiffre susceptible d'augmenter avec l'amélioration du dépistage de cette maladie). La mastocytose systémique avancée est une maladie d'évolution rapide associée à des taux élevés de morbidité et de mortalité. Les symptômes qui lui sont associés comprennent une atteinte osseuse, des ascites, un dysfonctionnement hépatique et une atteinte cutanée. La SG médiane est de trois ans et demi chez les patients atteints de MSG, de deux ans chez ceux atteints de MS-ANH, et de moins de six mois chez ceux atteints de leucémie à mastocytes. Il n'existe pas de traitement de référence de la mastocytose systémique avancée au Canada et les médicaments cytoréducteurs utilisés hors indication sont l'interféron, la cladribine, l'imatinib, l'hydroxyurée et la cytarabine. La cytoréduction vise à réduire la masse tumorale mastocytaire lorsqu'on est en présence d'une maladie d'évolution rapide. Le CEEP et le GOC reconnaissent que les taux de réponse aux traitements cytoréducteurs actuellement offerts sont faibles et qu'il y a un besoin à combler en ce qui concerne l'accès à des traitements efficaces et tolérables qui réduisent les symptômes de la maladie et prolongent la survie.

Commentaires de cliniciens inscrits : besoin non comblé, lourd fardeau symptomatique et sombre pronostic de la maladie

Le PPEA a reçu les commentaires d'un clinicien, un hémato-oncologue du Comité consultatif sur les médicaments en hématologie d'Action Cancer Ontario, aux fins de l'évaluation de la midostaurine dans le traitement de patients adultes atteints de MSG, de MS-ANH ou de leucémie à mastocytes. Le clinicien confirme l'existence d'un besoin médical à combler dans le contexte de la mastocytose systémique, dont le fardeau symptomatique est lourd et le pronostic, sombre. La midostaurine est recommandée en tant que traitement de première intention, car elle semble entraîner de meilleures réponses et être bien tolérée comparativement à d'autres traitements.

Valeurs et attentes des patients

Valeurs des patients atteints de mastocytose systémique avancée : meilleure prise en charge des symptômes, amélioration de la QV et prolongation de la survie

Un groupe de défense des intérêts des patients de la MSC, avec le soutien de la CORD, a transmis des commentaires sur la midostaurine dans le traitement de la mastocytose systémique.

Les patients décrivent la mastocytose systémique comme une maladie très agressive et invalidante contre laquelle on dispose d'options limitées de traitement. La maîtrise des symptômes est la principale source de préoccupations des patients, car la maladie réduit grandement leur capacité à accomplir leurs activités quotidiennes. Parmi les symptômes les plus invalidants signalés par ces derniers, citons la fatigue, les maux de tête, la sensation de tête légère, les troubles gastro-intestinaux et les manifestations cutanées (lésions, urticaire, éruptions, démangeaisons et réactions allergiques). Les patients ayant transmis des commentaires par l'entremise de la MSC et de la CORD indiquent que, dans l'ensemble, les traitements actuels ne semblent pas stopper la progression de la maladie ni les poussées de symptômes. Les traitements le plus couramment utilisés pour maîtriser les symptômes sont les antihistaminiques (pour les réactions cutanées et abdominales), l'immunothérapie allergénique ou l'adrénaline (pour les réactions allergiques), les stéroïdes et la chimiothérapie.

Les patients souhaitent pouvoir disposer d'autres options de traitement axées sur l'amélioration de la maîtrise des symptômes et de la QV, ainsi que sur la prolongation de la survie.

Valeurs des patients au sujet du traitement : expériences reflétant à la fois des bénéfices et des difficultés

Les groupes de défense d'intérêts des patients ont fait part du point de vue de cinq patients ayant déjà été traités par la midostaurine. Les expériences de ces patients reflètent les bénéfices, mais aussi des difficultés associées au traitement. D'après la MSC et la CORD, deux patients traités par la midostaurine ont eu, dans l'ensemble, une impression très positive du traitement, principalement parce qu'ils ont trouvé qu'il réduisait le fardeau de la maladie et, bénéfique peut-être plus important encore, parce qu'il leur permet de reprendre une vie quotidienne « normale ». Plusieurs patients ayant déjà reçu la midostaurine mentionnent les bénéfices et l'espoir de voir des progrès quant à la prise en charge de la maladie, mais aussi les difficultés liées à la posologie et aux effets indésirables. La MSC et la CORD mentionnent un cas où le patient s'est adapté au calendrier d'administration du traitement et un autre où le patient a indiqué que les problèmes s'étaient résolus avec l'administration d'un traitement préalable ou concomitant. Deux patients ont choisi de ne pas poursuivre leur traitement à cause des effets indésirables de la midostaurine. La MSC et la CORD mettent en garde contre le fait que, étant donné le faible nombre de patients ayant déjà été traités par la midostaurine, il est difficile de généraliser leurs réactions à une population plus vaste de patients.

ÉVALUATION ÉCONOMIQUE

Modèle économique présenté : analyse cout/utilité

Le GOE a procédé à l'évaluation d'une analyse cout/utilité (cout par année de vie ajustée en fonction de la qualité gagnée) comparant la midostaurine et le traitement de référence, défini comme une combinaison des traitements offerts (p. ex., interféron, hydroxyurée, cladribine et cytarabine), administrés à des adultes atteints de MSG, de MS-ANH ou de leucémie à mastocytes.

Fondement du modèle économique : données d'entrée cliniques et économiques

Les principaux résultats cliniques pris en compte dans l'analyse cout/utilité sont la SG, la durée du traitement, le TRG et les valeurs d'utilité.

Les couts examinés sont notamment les couts liés à l'acquisition et à l'administration des médicaments, à la prise en charge de la maladie, à l'utilisation des ressources en soins de santé, ainsi que les couts liés aux EI, aux traitements ultérieurs et aux soins de fin de vie.

Couts liés au médicament : couts de la midostaurine et des comparateurs

- La midostaurine coute 167,92 \$ par capsule de 25 mg
Schéma posologique : 100 mg deux fois par jour
Cout par cycle de 28 jours : 37 615,16 \$

Traitements de référence :

- La cladribine coute 4,00 \$ par flacon de 1 ml (1 mg/ml)
Cout par cycle de 28 jours : 199,68 \$
- La cytarabine coute 0,06 \$ par flacon de 500 mg
Cout par cycle de 28 jours : 0,46 \$

- L'interféron coûte 33,99 \$ par flacon de 0,5 ml (3 mMU/ml)
Coût par cycle de 28 jours : 407,88 \$
- L'hydroxyurée coûte 1,02 \$ par capsule de 500 mg
Coût par cycle de 28 jours : 81,49 \$
- Coûts des traitements de référence par cycle de 28 jours (moyenne pondérée selon les parts de marché estimées au Canada) : 308,73 \$.

Estimation du rapport cout-efficacité : forte incertitude associée aux estimations de l'efficacité clinique

Les rapports cout/utilité différentiels (RCUD) déterminés par l'analyse de référence présentée sont inférieurs à ceux établis par le GOE (analyse probabiliste du RCUD par rapport à une nouvelle analyse probabiliste du RCUD : 478 035 \$ contre 1 056 688 \$). Cette différence est essentiellement attribuable aux facteurs suivants :

- Obtention du RRI relatif à la SG à partir d'un exposé oral non évalué par les pairs de Reiter et coll. (2019) au lieu de l'étude de Chandesris et coll. (2016-2017) : Reiter et ses collaborateurs appartiennent (selon l'âge au moment du diagnostic, la classe de la maladie, le sexe et les traitements antérieurs) les patients ayant reçu la midostaurine au cours des études 2201 et 2213 à une cohorte allemande historique en fonction de scores de propension. Le GOE considère que l'étude de Reiter et coll. fournit plus de détails sur le plan méthodologique, effectue un appariement de meilleure qualité et obtient un RRI plus prudent que l'étude de Chandesris et coll.
- Choix des valeurs du questionnaire SF-12 (questionnaire abrégé sur la santé comportant un système descriptif à six dimensions [SF-6D]) à la place des scores du questionnaire EuroQol à 5 dimensions : selon le GOE, l'utilisation des valeurs du SF-12 (SF-6D) peut accroître la validité apparente et la généralisabilité des résultats à la population canadienne.
- Utilisation d'une combinaison différente d'agents cytoréducteurs à titre de traitement de référence : selon le GOC, les traitements de référence de la mastocytose systémique avancée offerts au Canada sont l'interféron (50 %), la cladribine (40 %) et l'imatinib (10 %), ce dernier étant utilisé chez les patients ne présentant pas la mutation D816V de KIT.
- Augmentation de l'horizon temporel de 10 ans à un horizon à vie de 30 ans : le choix d'un horizon temporel à vie (horizon de 30 ans basé sur des extrapolations exponentielles) permet de prendre en compte l'ensemble des effets en aval (c.-à-d., les coûts et les bénéfices) des différentes options de traitement, comme le recommandent les lignes directrices de l'ACMTS.
- Choix d'une courbe paramétrique exponentielle pour la SG à la place d'une extrapolation par morceaux à l'aide d'un paramètre de queue log normal : le GOE a fait le choix d'une extrapolation plus prudente afin de tenir compte de la quantité et de la qualité des données probantes sur la SG associée à la mastocytose systémique avancée, de l'incertitude élevée de l'efficacité comparative et de l'approche par morceaux à longue queue ayant pu mener à une surestimation de la survie chez cette population de patients atteints de mastocytose systémique avancée, dont l'âge médian est de 60 ans. Le GOC est en faveur d'un ajustement paramétrique exponentiel de la courbe.
- Le CEEP, après reconsidération de sa recommandation initiale, a pris en compte la rétroaction du promoteur concernant l'utilisation d'une fonction exponentielle plutôt que la fonction log-normale utilisée par le GOE pour extrapoler la SG. Vu le manque de données probantes robustes sur la survie à long terme, le CEEP et le GOE approuvent l'analyse initiale, qui s'avère plus prudente que l'utilisation de données sur la survie issues des essais comme référence dans le modèle économique. Le CEEP réitère donc sa conclusion selon laquelle le traitement par la midostaurine n'est pas rentable au prix soumis.

Le GOE met en lumière plusieurs limites inhérentes au modèle d'évaluation économique présenté, en particulier le manque de comparaison directe des comparateurs pertinents (midostaurine versus traitement de référence) et de données générales de grande qualité permettant de renseigner sur les paramètres cliniques importants (p. ex., SG, TRG, QVLS), de même que les coûts. Il souligne également que, compte tenu de la rareté de cette maladie, l'hétérogénéité des sous-classes qui la composent n'a pu être évaluée. Le principal facteur qui influence le cout différentiel de la midostaurine est le cout même du médicament. Les facteurs qui ont le plus d'influence sur les gains cliniques associés à la midostaurine sont le RRI lié à la SG et les valeurs de la QVLS (utilités) associées aux différents états de santé. Le GOE, à l'instar de l'équipe responsable de l'évaluation méthodologique et du GOC, met en exergue la grande incertitude rattachée à l'efficacité comparative de la midostaurine et des autres options de traitement offertes, au vu des limites associées à la comparaison naïve de la midostaurine et du traitement de référence (voir la sous-section « Limites » dans la section « Les preuves en bref » pour obtenir de plus amples renseignements sur la comparaison naïve des traitements).

FAISABILITÉ DE L'ADOPTION

Aspects à prendre en considération dans la mise en œuvre et impact budgétaire : sous-estimation probable de l'incidence budgétaire

Le GCP mentionne le fait que le coût élevé et l'abordabilité du traitement par la midostaurine pourraient faire obstacle à la mise en œuvre de son remboursement. Par ailleurs, le fardeau posologique lié à la prise quotidienne de huit capsules, en plus des médicaments concomitants, et le fait que certaines autorités compétentes pourraient ne pas pouvoir offrir le dépistage de la mutation D816V de KIT peuvent représenter d'autres obstacles. Les facteurs ayant la plus grande incidence sur l'analyse d'impact budgétaire sont le taux de remboursement du médicament par les régimes publics, les parts de marché de la midostaurine, les taux d'incidence de la mastocytose systémique, ainsi que la durée du traitement. Le GOE note qu'une des grandes faiblesses de l'analyse d'impact budgétaire réside dans le fait que d'importantes données d'entrée du modèle reposent sur des hypothèses.

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

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

- Les D^{rs} Michael Crump et Catherine Moltzan, qui n'étaient pas présents à la réunion.
- La D^{re} Maureen Trudeau, qui n'a pas voté en raison de sa fonction de présidente du Comité.
- Le D^r Kelvin Chan, qui était absent durant les délibérations sur la midostaurine.

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

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

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

- Le D^r Avram Denburg, qui n'était pas présent à la réunion.
- Le D^r Christopher Longo, qui était absent durant la discussion et les délibérations sur la midostaurine.
- La D^{re} Maureen Trudeau, qui n'a pas voté en raison de sa fonction de présidente du Comité.

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 divulguer les conflits d'intérêts au fur et à mesure. En ce qui concerne l'examen de la midostaurine (Rydapt) dans le traitement de la mastocytose systémique avancée, aucun membre n'est en conflit d'intérêts réel, possible ou perçu et, conformément aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts, aucun membre n'a été exclu du vote.

Sources d'information consultées

Pour éclairer ses délibérations, le CEEP a à sa disposition le rapport d'orientation clinique et le rapport d'orientation économique du PPEA, qui comprennent le résumé des observations de groupes de défense des intérêts de 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. Novartis Pharmaceuticals Canada, 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).