

COMITÉ D'EXPERTS EN EXAMEN DU PPEA (CEEP)

Recommandation finale au sujet du giltéritinib (Xospata) dans le traitement de la leucémie aigüe myéloblastique

Médicament	Giltéritinib (Xospata)
Critère de remboursement demandé	Dans le traitement de la leucémie aigüe myéloblastique (LAM) réfractaire ou récidivante chez l'adulte porteur d'une mutation du gène FLT3 (FMS-like tyrosine kinase 3) détectée au moyen d'un test validé.
Demandeur	Astellas Pharma Canada
Fabricant	Astellas Pharma Canada
Date de l'avis de conformité	Le 23 décembre 2019
Date de présentation de la demande	Le 28 octobre 2019
Parution de la recommandation initiale	Le 30 avril 2020
Parution de la recommandation finale	Le 20 mai 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

Après avoir examiné la rétroaction des intervenants admissibles, les membres du CEEP ont établi que les critères de conversion rapide d'une recommandation initiale en recommandation finale sont satisfaits et qu'un réexamen par le CEEP n'est pas nécessaire.

Cout du médicament	
Cout approximatif du médicament par patient, par mois (28 jours) :	Prix : 325 \$ le comprimé Cout quotidien : 975 \$ Cout par cycle (cycle de 28 jours) : 27 300 \$

<p>Recommandation du CEEP</p> <p><input type="checkbox"/> Rembourser</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Rembourser sous réserve de critères cliniques ou de conditions*</p> <p><input type="checkbox"/> Ne pas rembourser</p> <p>* Si les conditions ne sont pas respectées, le CEEP recommande alors de ne pas rembourser le médicament.</p>	<p>Le CEEP recommande le remboursement du giltéritinib dans le traitement de la leucémie aigüe myéloblastique (LAM) réfractaire ou récidivante chez l'adulte porteur d'une mutation du gène FLT3 (FMS-like tyrosine kinase 3, soit tyrosine kinase 3 apparentée à FMS), seulement si les conditions suivantes sont respectées :</p> <ul style="list-style-type: none"> • améliorer le rapport cout/efficacité pour en arriver à un niveau acceptable; • voir à la faisabilité de l'adoption (impact budgétaire). <p>Pour être admissibles, les patients adultes atteints de la LAM réfractaire ou récidivante doivent être porteurs d'une mutation du gène FLT3 détectée au moyen d'un test validé et avoir un bon indice fonctionnel. Le traitement par le giltéritinib devrait être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à l'atteinte d'une toxicité inacceptable. En l'absence de progression de la maladie ou de toxicité inacceptable, le traitement peut être administré pendant un minimum de six mois afin d'en déterminer le bénéfice clinique puisque la réponse clinique peut tarder à se présenter.</p> <p>Le CEEP émet cette recommandation, car il constate que le giltéritinib procure un bénéfice clinique net tenant à son avantage sur le plan de la survie globale (SG) cliniquement et statistiquement significatif comparativement à la chimiothérapie de sauvetage, et à son profil de toxicité gérable.</p> <p>Les membres du CEEP conviennent que le giltéritinib correspond aux valeurs des patients puisqu'il offre une plus grande chance de succès (prolonge la survie comparativement à la chimiothérapie de sauvetage) et qu'il constitue une option de traitement supplémentaire. Les patients souhaitent avoir un traitement administré par voie orale; cependant, dans certaines provinces ou certains territoires, ce type de traitement pourrait poser des défis pour ce qui est des couts pour les patients et pour les établissements, qui devraient trouver d'autres sources de financement. Le CEEP reconnaît que l'incidence du giltéritinib sur la qualité de vie (QV) est incertaine.</p> <p>Il conclut qu'au prix proposé, le giltéritinib n'est pas rentable comparativement au traitement symptomatique optimal ou à la chimiothérapie de sauvetage (l'azacitidine, la fludarabine combinée à la cytarabine, au facteur stimulant les colonies de granulocytes et à l'idarubicine [FLAG-IDA], la mitoxantrone combinée à l'étoposide et à la cytarabine [MEC], et la cytarabine à faible dose [LoDAC]). De plus, l'incidence budgétaire potentielle du giltéritinib pourrait être sous-estimée.</p>
<p>Prochaines étapes possibles pour les parties prenantes</p>	<p>Ententes de prix pour limiter l'incidence budgétaire</p> <p>Comme le CEEP constate que le giltéritinib, comparativement à la chimiothérapie de sauvetage, procure un bénéfice clinique net dans le traitement de la LAM réfractaire ou récidivante chez les adultes porteurs d'une mutation du gène FLT3, il conseille aux autorités de la santé d'envisager de négocier des ententes de prix ou des structures de couts afin d'améliorer l'abordabilité.</p> <p>Accessibilité et faisabilité du test diagnostique compagnon</p> <p>Un test validé est requis pour confirmer la présence d'une mutation du gène FLT3 avant l'initiation du traitement par le giltéritinib. Quelques provinces et territoires n'offrent pas encore le test de détection des mutations du gène FLT3; or, sa mise en œuvre serait nécessaire.</p>

Besoin limité dans le temps pour les patients atteints de la LAM réfractaire ou récidivante recevant actuellement un traitement (chimiothérapie de sauvetage)

Le CEEP constate que le giltéritinib, comparativement à la chimiothérapie de sauvetage, offre un bénéfice clinique net dans le traitement de la LAM réfractaire ou récidivante chez les adultes porteurs d'une mutation du gène FLT3. Ainsi, au moment de mettre en œuvre une recommandation de remboursement du giltéritinib, les autorités de la santé pourraient envisager d'aborder le besoin limité dans le temps et à court terme des patients atteints d'une LAM réfractaire ou récidivante recevant actuellement une chimiothérapie de sauvetage.

Besoin limité dans le temps pour les patients qui en sont au minimum à leur deuxième rechute hématologique

Très peu de patients qui en sont au minimum à leur deuxième rechute hématologique ont participé à l'essai; cependant, il est raisonnable d'élargir l'utilisation du giltéritinib à ces patients pour une période limitée lorsque ceux-ci n'ont jamais reçu d'inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK) dans le traitement de leur maladie réfractaire ou récidivante. Ainsi, les autorités de la santé pourraient envisager d'aborder le besoin limité dans le temps et à court terme de la mise en œuvre de la recommandation de remboursement du giltéritinib chez ces patients.

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

Résumé des délibérations du CEEP

En vertu du [cadre de délibération du CEEP](#), la recommandation au sujet du remboursement d'un médicament se fonde sur quatre critères :

Le bénéfice clinique	Les valeurs et les attentes des patients
L'évaluation économique	La faisabilité de l'adoption

Le CEEP observe qu'au Canada, le taux d'incidence corrigé en fonction de l'âge de la LAM est d'environ 3,75 par 100 000 personnes et qu'en 2017, on estimait à environ 1 509 le nombre de nouveaux cas de LAM déclarés. Le taux de survie sur cinq ans des adultes atteints de LAM est d'environ 21 %. Le choix du traitement et les résultats sont fortement influencés par les anomalies cytogénétiques détectées au moment du diagnostic, et les mutations du gène FLT3 (particulièrement les mutations à duplication interne en tandem [ITD] ou du domaine tyrosine kinase [TKD]) sont des mutations conductrices et sont présentes chez de 25 % à 30 % des patients. Les patients porteurs ces mutations ont un taux de rémission plus faible, une durée de rémission plus courte, et une survie plus courte (survie médiane d'environ 12 à 24 mois).

Les options de traitement actuellement offertes aux patients ayant reçu un diagnostic récent de LAM associée à une mutation du gène FLT3 incluent le traitement d'induction primaire par la daunorubicine et la cytarabine (7 + 3) avec un inhibiteur du gène FLT3, la midostaurine. Chez les patients plus jeunes, le traitement de consolidation comprend habituellement la cytarabine à forte dose; alors que les patients de plus de 60 ans reçoivent la dose standard de cytarabine. En ce qui concerne les patients présentant un risque cytogénétique défavorable et peu de comorbidités ou aucune comorbidité, le traitement de consolidation par la greffe de cellules souches allogénique est à privilégier. En ce qui a trait aux patients atteints d'une LAM réfractaire ou récidivante associée à une mutation du gène FLT3, les options de traitement actuelles incluent le traitement d'induction intensif par le MEC ou le FLAG-IDA. L'azacitidine, l'azacitidine combinée au sorafénib, et la LoDAC sont des options de traitement supplémentaires. Dans l'ensemble, il n'y a pas de traitement de référence dans ce contexte, d'où le besoin constant d'options de traitement efficaces qui procurent un avantage sur le plan de la survie; le giltéritinib représente une nouvelle option pour les patients atteints d'une LAM réfractaire ou récidivante associée à une mutation du gène FLT3.

Le CEEP a discuté d'un essai de supériorité multicentrique de phase III, randomisé et ouvert (ADMIRAL) qui évaluait l'efficacité et l'innocuité du giltéritinib comparativement à la chimiothérapie de sauvetage chez les adultes atteints de LAM réfractaire ou récidivante associée à une mutation du gène FLT3 après une rémission complète (RC) en traitement de première intention. Les patients ont été répartis de manière aléatoire dans un rapport de 2:1 pour recevoir le giltéritinib ou la chimiothérapie de sauvetage; cette dernière comprenait des régimes de haute intensité (MEC ou FLAG-IDA) et de faible intensité (LoDAC ou azacitidine). Les principaux critères d'évaluation sont la SG et la RC avec un rétablissement hématologique complet ou partiel (RC/RCh). En raison de la courte durée de la chimiothérapie de sauvetage, la plupart des patients l'ayant reçue ont pris part au suivi à long terme, mais n'ont pas fait l'objet d'évaluations systématiques définies dans le protocole, alors que les patients recevant le giltéritinib ont poursuivi l'étude plus longtemps, limitant ainsi l'interprétation de la plupart des critères d'évaluation secondaires (par exemple la survie sans événement [SSE]) en raison de la censure importante. Dans l'essai ADMIRAL, une proportion plus élevée de patients prenant le giltéritinib que de patients recevant la chimiothérapie de sauvetage a reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH). Les patients prenant le giltéritinib pouvaient recevoir une GCSH allogénique et reprendre le traitement d'entretien par le giltéritinib, alors que pour les patients recevant la chimiothérapie de sauvetage, la GCSH était considérée comme un traitement « hors étude », ce qui peut avoir causé une sous-estimation des taux de greffe dans le groupe recevant la chimiothérapie de sauvetage et introduit un biais en raison de la comparaison inégale. De plus, une proportion plus élevée de patients recevant le giltéritinib a atteint une RC et étaient donc admissibles à la greffe, alors que les patients n'ont généralement pas une rémission durable après la chimiothérapie, ce qui peut avoir contribué au taux de greffe plus faible dans le groupe recevant la chimiothérapie de sauvetage. Bien qu'il existe une incertitude quant à l'ampleur de l'effet du traitement en raison de la GCSH subséquente, il a été démontré que le giltéritinib prolonge la survie.

Environ 6 % des patients de l'essai ADMIRAL avaient déjà reçu de la midostaurine, laquelle n'était pas largement disponible au moment où l'essai a été mené. Dans la pratique clinique actuelle, une proportion beaucoup plus grande de patients aurait été exposée à la midostaurine et serait admissible au traitement par le giltéritinib en cas de maladie réfractaire ou récidivante. Les patients atteints d'une LAM liée au traitement (LAM-t) ont été exclus, et une petite proportion de patients serait atteinte d'une LAM-t associée à une mutation du gène FLT3. Il existe un besoin non comblé important en matière d'options de traitement chez cette population de patients. En fin de compte, le CEEP n'appuie pas l'élargissement de l'utilisation du giltéritinib aux patients atteints d'une LAM-t, puisqu'il existe peu de données pour appuyer cette utilisation et que les cliniciens ont également exprimé leur incertitude à cet égard.

En ce qui concerne l'innocuité du giltéritinib, les principaux effets secondaires sont la myélosuppression, la neutropénie fébrile, l'anémie et la thrombopénie, et quelques patients ont présenté des événements indésirables (EI) graves associés au médicament,

dont la neutropénie fébrile, des taux élevés de sérum glutamo-oxalacétique transaminase ou de sérum glutamopyruvique transaminase, et une prolongation de l'intervalle QT. Seule une faible proportion de patients a arrêté le traitement en raison des EI associés au médicament. La proportion globale de décès causés par les EI est plus élevée dans le groupe prenant le giltéritinib que dans celui recevant la chimiothérapie de sauvetage; cependant, le nombre d'EI fatals associés au traitement est comparable dans les deux groupes. Certains signes de cardiotoxicités associées au giltéritinib n'ont pas été observés dans le groupe recevant la chimiothérapie de sauvetage, ce qui peut avoir contribué aux EI fatals dans le groupe recevant le giltéritinib. Cependant, les cardiotoxicités ont touché un petit nombre de patients et, selon les chercheurs, elles ne sont pas associées au médicament. Dans l'ensemble, le CEEP considère que le giltéritinib est bien toléré et possède un profil de toxicité gérable.

Il conclut donc que le giltéritinib procure un bénéfice clinique net chez les patients atteints d'une LAM réfractaire ou récidivante associée à une mutation du gène FLT3 tenant à l'amélioration statistiquement significative et cliniquement importante de la SG et au profil de toxicité gérable.

Le CEEP s'est penché sur les commentaires reçus d'un groupe de patients, la Société de leucémie et lymphome du Canada. Les patients souhaitent avoir des options de traitement supplémentaires, maintenir leur qualité de vie (QV), et avoir des options qui offrent de meilleures chances de succès et qui réduisent les risques de rechute. Les patients plus âgés souhaitent quant à eux avoir accès à des options de traitement pour la maladie récidivante. On note d'ailleurs que des patients ayant jusqu'à 85 ans ont participé à l'essai ADMIRAL. De plus, les analyses par sous-groupes montrent l'efficacité du giltéritinib comparativement à la chimiothérapie de sauvetage chez les patients âgés de 65 ans ou plus et chez ceux qui ont été présélectionnés pour recevoir la chimiothérapie de sauvetage à faible dose. Le groupe de patients a également mentionné que les traitements administrés en milieu extrahospitalier ou près du domicile sont souhaitables. À cet égard, on note que le giltéritinib est administré par voie orale. Bien que les scores de la qualité de vie liée à la santé (QVLS) et de la fatigue ont été recueillis durant l'essai, aucune conclusion significative n'a pu en être tirée en raison de la courte durée de la chimiothérapie de sauvetage et de l'absence de collecte systématique des données sur la QVLS lorsque les patients ont commencé le suivi à long terme. Dans l'ensemble, le giltéritinib correspond aux valeurs des patients en ce sens qu'il offre une meilleure chance de succès (prolonge la survie) et une option de traitement supplémentaire, bien que son incidence sur la QV soit incertaine. Les patients souhaitent avoir une option de traitement administré par voie orale; cependant, dans certaines provinces ou certains territoires, ce type de traitement pourrait poser des défis pour ce qui est des coûts pour les patients et pour les établissements, qui devraient trouver d'autres sources de financement.

Le CEEP a comparé le rapport cout/efficacité du giltéritinib à celui de la chimiothérapie de sauvetage et du traitement symptomatique optimal (TSO), et a discuté des limites du modèle économique présenté par le groupe d'orientation économique (GOE). Il souligne l'incertitude concernant la SG chez les patients recevant une GCSH, qui peut faire en sorte que le promoteur ait surestimé la SG. Il n'y a pas de données pour appuyer l'hypothèse selon laquelle le giltéritinib procure des avantages supplémentaires sur le plan de la SG après la GCSH. Finalement, le CEEP a discuté des répercussions des modifications de la dose de giltéritinib sur le rapport cout/efficacité différentiel (RCED), mais a été rassuré par la manière dont elles ont été prises en compte dans la réanalyse de l'ACMTS. Ainsi, le CEEP conclut que le giltéritinib n'est pas rentable au prix suggéré. Le CEEP considère qu'une réduction du prix du médicament s'impose pour en 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 giltéritinib dans le traitement de la LAM réfractaire ou récidivante chez les adultes porteurs d'une mutation du gène FLT3. En ce qui concerne l'incidence budgétaire, les facteurs l'ayant le plus influencée sont l'augmentation de la prévalence de patients admissibles atteints de la LAM, l'augmentation du rythme d'adoption et la part de marché de chacun des traitements, les taux d'accès au test de détection des mutations et son cout, l'incertitude des avantages sur le plan de la SG, et le cout du traitement. Indépendamment du groupe de traitement, l'avantage sur le plan de la SG chez les patients ayant reçu une GCSH est similaire, ce qui crée une incertitude quant aux avantages additionnels sur le plan de la SG du giltéritinib malgré le taux de greffe plus élevé. Le CEEP note que le GOE considère que la part de marché des années un à trois est sous-estimée et que ce dernier a utilisé une part de marché différente, ce qui a mené à une incidence budgétaire plus importante sur une période de trois ans que celle présentée dans l'estimation du promoteur. Les traitements utilisés hors indication, qui ne sont pas encore remboursés, ou qui n'ont pas encore obtenu leur autorisation de mise sur le marché ont été inclus dans le scénario de référence du promoteur, ce qui ne reflète pas nécessairement l'utilisation du traitement au Canada et qui pourrait avoir mené à une sous-estimation de l'analyse d'impact budgétaire. Par conséquent, le CEEP appuie la réanalyse du GOE selon laquelle l'incidence budgétaire est sous-estimée et conseille aux autorités de la santé d'envisager de négocier des ententes de prix ou des structures de coûts afin d'améliorer l'abordabilité.

Le Comité examine en dernier lieu les commentaires transmis par le GCP, en particulier les facteurs concernant les traitements actuellement remboursés, la population admissible, les facteurs liés à la mise en œuvre, ainsi que la séquence d'administration et la priorité des traitements. Ces questions sont abordées en détail au tableau récapitulatif de l'annexe 1.

LES PREUVES EN BREF

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

- une revue systématique du PPEA;
- des volets du rapport d'orientation clinique précisant le contexte clinique;
- une évaluation du modèle économique et de l'analyse d'impact budgétaire du fabricant;
- les conseils des groupes d'orientation clinique et économique du PPEA;
- les observations d'un groupe de défense des intérêts des patients, la Société de leucémie et lymphome du Canada;
- les commentaires de cliniciens inscrits, soit trois exposés individuels d'oncologues et un exposé collectif présenté au nom de huit oncologues du Leukemia/Bone Marrow Transplant Program of BC, pour un total de 11 oncologues de l'Ontario, de la Colombie-Britannique et de l'Alberta;
- les commentaires du Groupe consultatif provincial (GCP) du PPEA.

Dans sa recommandation initiale, le CEEP recommandait le remboursement du giltéritinib dans le traitement de LAM réfractaire ou récidivante chez l'adulte porteur d'une mutation du gène FLT3, seulement si les conditions suivantes étaient respectées :

- améliorer le rapport cout/efficacité pour en arriver à un niveau acceptable;
- voir à la faisabilité de l'adoption (impact budgétaire).

Le fabricant, le groupe de défense des intérêts des patients et le groupe de cliniciens inscrits se sont tous dits favorables à la recommandation.

Après avoir examiné la rétroaction, les membres du CEEP jugent que la recommandation initiale est admissible à la conversion rapide en recommandation finale et que son réexamen n'est pas nécessaire, car les parties prenantes sont unanimes quant à la population clinique dont il est question dans la recommandation initiale.

Bénéfice clinique global

Portée de la revue systématique du PPEA

L'examen vise à comparer l'innocuité et l'efficacité du giltéritinib à celles du traitement de référence dans le traitement de la LAM réfractaire ou récidivante chez l'adulte porteur d'une mutation du gène FLT3.

Étude retenue : essai de supériorité de phase III (ADMIRAL)

La revue systématique du PPEA porte sur un essai contrôlé randomisé de supériorité de phase III, ouvert et international (ADMIRAL). Les patients ont été répartis aléatoirement dans un rapport de 2:1 pour recevoir le giltéritinib ou la chimiothérapie de sauvetage (patients répartis aléatoirement pour recevoir l'une de ces quatre options : FLAG-IDA, MEC, LoDAC, ou azacitidine). Les patients recevant le giltéritinib pouvaient recevoir une GCSH durant l'étude et reprendre le giltéritinib en traitement d'entretien.

Population étudiée : adultes atteints de la LAM réfractaire ou récidivante associée à une mutation du gène FLT3

Pour être admissibles, les patients devaient être des adultes âgés de 18 ans ou plus, et des patients ayant jusqu'à 85 ans ont pris part à l'essai ADMIRAL. Les patients devaient être porteurs d'une mutation du gène FLT3, que ce soit une mutation ITD, TKD/D835 ou TKD/I836, qui sont les sous-types qui représentent la majorité des mutations du gène FLT3. Les patients atteints d'une LAM découlant d'un syndrome myélodysplasique antérieur étaient admissibles à l'essai; cependant, les patients ayant une LAM-t ont été exclus.

Les patients admis avaient une LAM récidivante ou réfractaire à au moins un traitement antérieur, et très peu de patients en étaient au minimum à leur deuxième rechute (< 2 % de la population totale). Au total, 40 % des patients avaient une LAM réfractaire et 60 % une LAM récidivante à un traitement antérieur. Pour que la maladie soit considérée comme réfractaire, les patients devaient avoir suivi au moins un cycle d'induction d'un traitement antérieur; très peu de patients admis à l'essai avaient reçu deux cycles de traitement d'induction avant que leur maladie soit considérée comme réfractaire. Environ 20 % des patients avaient déjà reçu une greffe, et les patients ayant déjà pris un inhibiteur du gène FLT3 ont été exclus, à l'exception de ceux qui avaient reçu la midostaurine ou le sorafénib. Environ 6 % de la population à l'étude avait été exposée à la midostaurine.

Principaux résultats quant à l'efficacité : amélioration significative sur les plans clinique et statistique de la SG

Le principal critère d'évaluation en matière d'efficacité sur lequel se penche le CEEP est la survie globale (SG), l'un des indicateurs de résultat principaux. La SG médiane était de 9,3 mois dans le groupe prenant le giltéritinib et de 5,6 mois dans le groupe recevant la chimiothérapie de sauvetage. L'amélioration nette de la SG médiane de 3,7 mois est considérée comme cliniquement importante. En ce qui concerne le rôle de la GCSH dans l'amélioration des résultats sur le plan de la survie, le CEEP convient qu'indépendamment de la GCSH, le giltéritinib procure un avantage sur le plan de la survie statistiquement et cliniquement significatif comparativement à la chimiothérapie de sauvetage (rapport des risques instantanés [RRI] : 0,64; intervalle de confiance [IC] à 95 % : de 0,49 à 0,83; $P < 0,001$).

Le taux de RC/RCh, l'un des critères d'évaluation principaux, était atteint au moment de l'analyse intermédiaire et au moment de l'analyse finale; le taux de RC/RCh dans le groupe traité par le giltéritinib était deux fois plus élevé que celui du groupe recevant la chimiothérapie de sauvetage (34 % par rapport à 15 %; différence de risques : 18,6 %; IC à 95 % : de 9,8 à 27,4). La proportion plus élevée de patients ayant atteint la RC contribue à la proportion plus élevée de patients ayant reçu une GCSH dans le groupe traité par le giltéritinib que dans le groupe recevant la chimiothérapie de sauvetage (taux de greffe : 25,5 % par rapport à 15,3 %, respectivement). La différence de 10 % a été considérée comme cliniquement significative et représente une partie importante de la stratégie de traitement de la LAM, bien que le CEEP reconnaisse que les taux de GCSH peuvent avoir été sous-estimés puisque la GCSH était un traitement compris dans l'étude pour le groupe recevant le giltéritinib et un traitement hors étude pour le groupe recevant la chimiothérapie de sauvetage. Le Comité note également une incertitude concernant l'avantage sur le plan de la survie malgré les taux de greffe plus élevés. Dans le groupe recevant la chimiothérapie de sauvetage, 60 % des patients avaient une chimiothérapie d'intensité élevée, et la plupart d'entre eux ont reçu seulement un cycle de traitement d'induction; par conséquent, ces patients ont terminé leur traitement et ont commencé le suivi à long terme en deux mois. Ainsi, le CEEP convient que le critère d'évaluation secondaire de la SSE n'est pas statistiquement significatif et que l'interprétation est limitée en raison de la censure élevée.

Résultats rapportés par les patients : répercussion incertaine sur la QV

Les résultats rapportés par les patients ont été mesurés au moyen des questionnaires *Brief Fatigue Inventory* et *EuroQol* à cinq dimensions, du *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Dyspnea-Short Form*, du *Functional Assessment of Cancer Therapy-Leukemia* et de questionnaires sur les étourdissements et les ulcères buccaux. Comme il est mentionné dans la section sur les principaux résultats en matière d'efficacité, une grande proportion de patients du groupe recevant la chimiothérapie de sauvetage a participé au suivi à long terme dans le cadre duquel la QVLS n'a pas été évaluée (moins de 12 % des patients ont rempli le questionnaire au-delà du premier jour du deuxième cycle). Des changements minimes ont été rapportés entre le début de l'étude et le premier jour du deuxième cycle, et pour la plupart il s'agit des scores sommaires aux échelles et sous-échelles mesurées par chacun des questionnaires; cependant, le CEEP reconnaît qu'il est impossible de parvenir à des comparaisons et à des conclusions significatives sur la QV à long terme à partir des données disponibles. Ainsi, le CEEP conclut que l'incidence du giltéritinib sur la QV demeure incertaine.

Limites : la comparaison inégale des groupes de traitement peut avoir influencé l'ampleur de l'efficacité

La principale limite présentée par l'équipe des spécialistes de la méthodologie et abordée par le CEEP est la comparaison inégale des groupes de traitement. Les patients traités par le giltéritinib pouvaient recevoir une GCSH pendant l'étude, alors que pour ceux recevant la chimiothérapie de sauvetage, la GCSH était considérée comme un traitement hors étude. Les patients prenant le giltéritinib pouvaient de plus reprendre leur traitement après la GCSH. Le CEEP s'est demandé si cela pourrait avoir introduit un biais et influencé les résultats primaires en matière d'efficacité de l'essai, et a en fin de compte convenu que tout patient qui peut recevoir une GCSH, indépendamment du groupe de traitement, peut en tirer un avantage éventuel sur le plan de la survie. Le CEEP conclut que, abstraction faite de la GCSH, le giltéritinib a procuré un avantage sur le plan de la survie. Cependant, l'incertitude entourant l'ampleur de l'avantage persiste en raison de la limite de la comparaison inégale. La plupart des patients recevant la chimiothérapie de sauvetage (environ 60 %) ont reçu un traitement de haute intensité, et après avoir terminé un à deux cycles, la plupart de ces patients ont commencé le suivi à long terme qui ne comprenait pas d'évaluations systématiques comparables à celles des patients qui ont poursuivi l'étude. Ainsi, une grande proportion de patients a été censurée dans l'analyse des critères d'évaluation secondaires comme la SSE et des résultats relatifs à la QVLS; par conséquent, la comparaison inégale empêche de tirer des conclusions significatives sur ces critères d'évaluation.

Le CEEP partage l'avis de l'équipe des spécialistes de la méthodologie et du groupe d'orientation clinique (GOC) selon lequel la proportion de patients recevant les protocoles de chimiothérapie de haute intensité par rapport à ceux de faible intensité n'est pas nécessairement représentative de la pratique clinique au Canada. Cependant, le CEEP ne croit pas que cela a influencé les résultats primaires en matière d'efficacité (c.-à-d. la SG) de l'essai ADMIRAL ou l'ampleur de l'avantage pour les patients canadiens recevant le giltéritinib dans ce contexte clinique.

Innocuité : toxicités gérables

Dans l'essai ADMIRAL, le giltéritinib a été associé à des toxicités hématologiques plus importantes. Plus particulièrement, une proportion plus élevée de patients prenant le giltéritinib que de patients recevant la chimiothérapie de sauvetage a présenté une neutropénie fébrile de grade 3 ou supérieur (45,9 % par rapport à 36,7 %), une anémie (40,7 % par rapport à 30,3 %) et une thrombopénie (22,8 % par rapport à 16,5 %). Les EI survenus dans une plus grande proportion chez les patients prenant le giltéritinib sont la neutropénie fébrile (30,9 % par rapport à 8,9 %), un taux élevé de sérum glutamopyruvique transaminase (5,3 % par rapport à 0 %), un taux élevé de sérum glutamo-oxalacétique transaminase (4,1 % par rapport à 0 %). Il s'agit d'EI typiques observés chez cette population de patients et ils sont considérés comme des toxicités gérables.

Le CEEP a discuté des EI d'intérêt particulier, dont les toxicités cardiaques. Une proportion plus élevée de patients prenant le giltéritinib (XXX) que de patients suivant la chimiothérapie de sauvetage (XXX) ont présenté une prolongation de l'intervalle QT, quel que soit le grade; cependant, comme peu de patients ont été touchés, cet EI risque peu de nuire à la capacité des patients de poursuivre leur traitement ou à l'état de santé des patients. (*Le rapport d'orientation du PPEA renferme certains renseignements sur l'innocuité que le promoteur a demandé de tenir confidentiels, en vertu des lignes directrices de divulgation d'information dans le cadre du PPEA. Ces renseignements demeureront caviardés jusqu'au 30 octobre 2020, à moins que le promoteur n'autorise leur diffusion publique avant.*) De plus, une proportion plus élevée de patients recevant le giltéritinib que la chimiothérapie de sauvetage ont présenté une insuffisance cardiaque, quel qu'en soit le grade (7,7 % comparativement à 2,8 %), et une péricardite ou un épanchement péricardique (6,1 % par rapport à 0,0 %). Une plus grande proportion de patients prenant le giltéritinib (23,6 %) ont arrêté le traitement en raison des EI que de patients suivant la chimiothérapie de sauvetage (11,9 %); cependant, seulement 11 % des cas du groupe prenant le giltéritinib et 4,6 % des cas du groupe suivant la chimiothérapie de sauvetage sont associés au traitement à l'étude. De plus, une plus grande proportion de patients prenant le giltéritinib (28,9 %) sont décédés en raison des EI que de patients suivant la chimiothérapie de sauvetage (14,7 %), mais seulement 4,1 % des décès du groupe prenant le giltéritinib et 4,6 % des cas du groupe suivant la chimiothérapie de sauvetage sont associés au médicament. Les toxicités attribuables au traitement à l'étude dans le groupe traité par le giltéritinib peuvent avoir été sous-estimées en raison de la méthodologie ouverte de l'étude et des signes relatifs à l'innocuité qui suggèrent que davantage de toxicités cardiaques sont associées au giltéritinib. Cependant, le CEEP conclut qu'en général, les EI déclarés associés au giltéritinib sont gérables.

Besoin et fardeau de la maladie : besoin constant de trouver des options de traitements efficaces qui offrent un avantage sur le plan de la survie

Le taux d'incidence corrigé en fonction de l'âge de la LAM est d'environ 3,75 par 100 000 Canadiens. En 2017, 1 509 nouveaux de cas ont été diagnostiqués. Le taux de survie après cinq ans des adultes est d'environ 21 %. Les mutations du gène FLT3 (particulièrement les mutations ITD ou TKD) sont des mutations conductrices et sont présentes chez environ 30 % des patients. Les patients porteurs de mutations du gène FLT3 ont un taux de rémission plus faible, une durée de rémission plus courte, et une survie plus courte (survie médiane d'environ 12 à 24 mois). Les patients dont la maladie est récidivante ou réfractaire à la chimiothérapie d'induction font face à un mauvais pronostic avec la chimiothérapie habituelle.

Les options de traitement actuellement disponibles pour les patients atteints d'une LAM réfractaire ou récidivante associée à une mutation du gène FLT3 incluent le traitement d'induction intensif par le MEC ou le FLAG-IDA. L'azacitidine, l'azacitidine combinée au sorafénib, la LoDAC et le TSO sont aussi utilisés chez les patients qui ne peuvent pas suivre de régime de haute intensité. Dans l'ensemble, il n'y a pas de traitement de référence dans ce contexte où le besoin d'options de traitement efficaces qui procurent un avantage sur le plan de la survie est constant. Le giltéritinib représente une nouvelle option pour les patients atteints d'une LAM réfractaire ou récidivante associée à une mutation du gène FLT3.

Commentaires de cliniciens inscrits : les cliniciens appuient le remboursement du giltéritinib

Dans l'ensemble, les cliniciens appuient le remboursement du giltéritinib puisqu'il répond à un besoin non comblé d'avoir des options de traitements efficaces chez ce groupe de patients.

Les cliniciens étaient divisés quant à l'utilisation élargie du giltéritinib chez les patients atteints de LAM-t; certains ont mentionné le manque de données probantes alors que d'autres estimaient que les patients atteints de LAM-t en tireraient aussi profit. Certains cliniciens appuient l'utilisation du giltéritinib dans les cas de maladie plus avancée que ceux inclus dans l'essai ADMIRAL. Le giltéritinib avait été proposé en option de deuxième intention après la midostaurine; cependant, tous les cliniciens ont mentionné le manque d'options de traitement subséquentes. Il n'y avait pas d'appui pour l'utilisation du giltéritinib en combinaison avec un autre médicament à l'extérieur d'un essai clinique. Les patients pourraient devoir repasser le test de détection des mutations du gène FLT3 puisqu'un patient qui n'était pas porteur de la mutation peut le devenir; ainsi, les cliniciens notent qu'il pourrait être nécessaire d'augmenter les ressources de laboratoire afin de soutenir l'accès élargi au test.

Valeurs et attentes des patients

Expérience des patients atteints de la LAM : la LAM et les effets secondaires du traitement nuisent à la QV physique et émotionnelle, et les options de traitement actuelles sont gérables, mais comportent quelques défis

Selon les patients atteints de la LAM du groupe de défense des intérêts des patients, la fatigue, la perte d'appétit ou la perte de poids, les étourdissements ou les vertiges, les ecchymoses ou les saignements, et les éruptions cutanées ou les changements cutanés sont les symptômes les plus dérangeants de la maladie. La fièvre, les sueurs nocturnes, les céphalées, les nausées ou les vomissements, les changements dans la vision et la douleur sont également des symptômes préoccupants pour les patients. Ces derniers ont ajouté que la LAM est stressante pour leur famille et qu'ils ont l'impression d'être un fardeau pour leurs proches. Ils craignent constamment une rechute ou une réapparition de la maladie.

Selon les patients, les effets secondaires associés aux options de traitement actuelles sont plus gérables que ce à quoi ils s'attendaient; il s'agit, en ordre décroissant de : la neutropénie, la réduction des mouvements, les nausées, la perte de cheveux et poils, les problèmes de vision, la douleur, les vomissements, l'atteinte des organes, la douleur neuropathique et la constipation. Les patients ont mentionné que l'expérience du traitement apporte son lot de hauts et de bas et qu'ils ont aimé la manière dont les équipes de soins de santé communiquaient et les ont préparés au traitement. La durée du traitement et l'éloignement de la famille, la douleur associée aux biopsies de la moelle osseuse et les préoccupations concernant l'accès aux options de traitement sont des défis associés aux traitements actuels. Un patient s'est vu refuser un traitement en raison de son âge et a dû se rendre dans une autre province pour recevoir le traitement.

Valeurs, expérience et attentes des patients au sujet du traitement : accès à des options de traitement supplémentaires, maintien de la QV, et accès à des options de traitement qui offrent de meilleures chances de succès et qui réduisent les risques de rechute.

Aucun des patients sondés du groupe de défense des intérêts des patients n'avait déjà reçu le médicament à l'étude; les répondants ont mentionné que les éléments suivants sont importants dans la prise de décision relative à un nouveau traitement : la QV, les répercussions sur la maladie, la recommandation du médecin, le traitement ambulatoire et la proximité du domicile. Les patients ont exprimé le besoin d'avoir accès à des traitements pour les aider à maintenir leur rémission et pour les patients plus âgés qui sont en rechute. Dans l'ensemble, les patients atteints de la LAM souhaitent avoir des options de traitement supplémentaires, maintenir leur QV, et avoir des options qui offrent de meilleures chances de succès et qui réduisent les risques de rechute.

ÉVALUATION ÉCONOMIQUE

Le giltéritinib est offert en comprimés de 40 mg. La dose recommandée est de 120 mg par jour, soit trois comprimés de 40 mg pris en même temps. À la dose recommandée, et au prix suggéré par le promoteur de 325,00 \$ le comprimé, le coût du médicament par cycle de 28 jours est de 27 300 \$.

Le promoteur a soumis une analyse coût/utilité qui compare le giltéritinib à la chimiothérapie de sauvetage dans le traitement de la LAM réfractaire ou récidivante chez les adultes porteurs d'une mutation du gène FLT3. Le promoteur a entrepris des analyses de cas qui comprennent les traitements comparateurs individuels suivants : azacitidine, FLAG-IDA, MEC, LoDAC et TSO. L'analyse économique a été entreprise selon un horizon temporel de la vie entière (41 ans) du point de vue d'un payeur de soins de santé du secteur public. Les patients ont été modélisés séparément selon qu'ils avaient reçu ou non une GCSH à partir d'un modèle de survie partitionné; ils pouvaient passer à la survie sans progression, à la postprogression ou au décès à la fin de chaque cycle mensuel. La proportion de patients dont la maladie n'avait pas progressé, dont la maladie avait progressé ou qui étaient décédés à n'importe quel moment durant l'horizon du modèle est dérivée de courbes de survie non mutuellement exclusives.

En ce qui concerne les patients qui n'ont pas reçu de GCSH, l'efficacité clinique du giltéritinib et de la chimiothérapie de sauvetage a été tirée du sous-groupe correspondant dans l'essai ADMIRAL. Étant donné que les données sur la survie de l'essai ADMIRAL pour la population ayant subi une GCSH sont fondées sur un suivi court et qu'elles proviennent d'un petit échantillon, elles n'ont pas été jugées fiables pour en déduire l'efficacité à long terme. Par conséquent, les données sur la SG pour les patients qui reçoivent une GCSH sont tirées de la littérature, quel que soit le traitement initial. Les modèles de survie paramétriques et le rapport des risques instantanés ont guidé la SG et la survie sans progression pour les patients ayant reçu ou non une GCSH jusqu'à l'année 3, après quoi on a supposé que leur survie suivait un risque constant de mortalité ajusté selon le ratio standardisé de mortalité constant, quel que soit le traitement initial.

Le promoteur a fait état d'un RCED probabiliste de 114 800 \$ par année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée pour le giltéritinib par rapport à la chimiothérapie de sauvetage.

Voici les principales limites de l'analyse économique du promoteur selon l'ACMTS :

- Le promoteur a utilisé un mélange de régimes thérapeutiques de sauvetage pour représenter la chimiothérapie de sauvetage dans le scénario de référence; cependant, la proportion de patients recevant chaque régime de sauvetage individuel était fondée sur l'essai ADMIRAL qui n'est pas représentatif de la pratique clinique au Canada. Des traitements comparateurs de sauvetage individuels ont été inclus dans les analyses de cas, d'après l'hypothèse inappropriée selon laquelle l'efficacité thérapeutique de chaque traitement individuel est la même que celle observée dans le groupe recevant la chimiothérapie de sauvetage de l'essai ADMIRAL. Le TSO a été exclu de l'analyse de référence même s'il s'agissait d'un comparateur pertinent; cependant, il est inclus dans une analyse de cas.
- Le promoteur suppose que la survie à long terme est associée au taux de mortalité deux fois plus élevé que celui de la population générale, d'après l'opinion d'un clinicien expert concernant un produit différent pour la LAM associée à une mutation du gène FLT3 qui a fait l'objet d'un examen de remboursement dans un autre pays. Or, les valeurs tirées de la littérature suggèrent une mortalité de quatre à neuf fois plus élevée que dans la population générale. Ainsi, la SG serait surestimée dans l'analyse du promoteur. Qui plus est, le promoteur suppose que les patients prenant le giltéritinib en traitement d'entretien après avoir reçu une GCSH en tirent des bienfaits sur le plan de la SG, d'après les données immatures du suivi de courte durée. Cette hypothèse a été jugée irréaliste et mène à une autre surestimation de la SG qui favorise le giltéritinib.
- La révision des coûts du traitement en fonction de l'intensité de la dose sous-estime les coûts des traitements oraux, possiblement à l'avantage du giltéritinib.
- Seuls les EI de grade 3 ou 4 ayant touché au moins 5 % des patients ont été inclus dans les analyses du promoteur. Certains EI considérés comme cliniquement importants (comme les toxicités cardiaques, la fatigue et les vomissements) par les cliniciens experts et le groupe de patients consultés par l'ACMTS ont été exclus, ce qui pourrait surestimer les avantages du giltéritinib.

Pour tenir compte de ces limites, l'ACMTS a envisagé d'ajouter le TSO comme traitement comparateur, de répartir différemment les régimes de chimiothérapie de sauvetage selon la rétroaction du clinicien expert, de changer le ratio standardisé de mortalité pour les survivants à long terme d'après la littérature, d'exclure l'avantage procuré par le giltéritinib après la GCSH, et de réviser l'intensité de la dose des traitements oraux. Selon l'analyse probabiliste de l'analyse de référence de l'ACMTS, le TSO est le moins coûteux et procure le moins de gain d'AVAQ, suivi de la chimiothérapie de sauvetage puis du giltéritinib. À un seuil de disposition à payer de moins de 98 720 \$ par AVAQ, le TSO est le traitement optimal. La chimiothérapie de sauvetage est le traitement optimal si le seuil de disposition à payer est d'au moins 98 720 \$, mais de moins de 168 451 \$ par AVAQ gagnée; et le giltéritinib est le traitement optimal à un seuil de disposition à payer d'au moins 168 451 \$. Lorsqu'on utilise le scénario de référence de l'ACMTS, des réductions du prix du giltéritinib d'environ 40 % et 90 % seraient nécessaires pour porter le RCED à environ 100 000 \$ et 50 000 \$ par AVAQ.

L'ACMTS n'a pas pu aborder certaines limites relevées, comme l'absence de traitements comparateurs pertinents, l'utilisation d'un point temporel fixe (plutôt que variable) auquel les patients reçoivent une GCSH, les répercussions des différentes séquences de traitements suivants, et les répercussions des EI de grade 1 et 2 d'importance pour les patients. L'ACMTS n'a pas non plus été en mesure d'effectuer des analyses pour comparer chaque chimiothérapie de sauvetage individuelle en raison du manque de données.

FAISABILITÉ DE L'ADOPTION

Aspects à prendre en considération dans la mise en œuvre et impact budgétaire : prévalence de patients admissibles atteints de la LAM, part de marché et utilisation des traitements hors indication

Les facteurs ayant le plus influencé l'incidence budgétaire sont l'augmentation de la prévalence de patients atteints de LAM admissibles, l'augmentation du rythme d'adoption et de la part de marché de chacun des traitements, les taux d'accès au test de détection des mutations et son coût, l'incertitude des avantages supplémentaires sur le plan de la SG, et le coût du traitement. Le GOE considère que la part de marché des années un à trois est sous-estimée et a donc utilisé une part de marché différente, ce qui a mené à une incidence budgétaire plus importante sur une période de trois ans que celle présentée dans l'estimation du promoteur. Les traitements utilisés hors indication, qui ne sont pas encore remboursés, ou qui n'ont pas encore obtenu leur autorisation de mise sur le marché ont été inclus dans le scénario de référence du promoteur, ce qui ne reflète pas nécessairement les traitements utilisés dans la pratique clinique canadienne et qui pourrait avoir mené à une sous-estimation de l'analyse d'impact budgétaire. À l'instar du GOC, le CEEP croit que certains traitements comme le sorafénib sont parfois utilisés hors indication; cependant, cette pratique n'est pas répandue. Par conséquent, le CEEP appuie la réanalyse du GOE selon laquelle l'incidence budgétaire est sous-estimée pour ces raisons et conseille aux autorités de la santé d'envisager de négocier des ententes de prix ou des structures de coûts afin d'améliorer l'abordabilité.

Des questions ayant trait aux traitements financés, aux patients admissibles, à la mise en œuvre et à l'ordre et à la priorité des traitements sont abordées à l'annexe 1.

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

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 Winson Cheung, oncologue	D ^r Christopher Longo, économiste de la santé
D ^r Michael Crump, oncologue	Valerie McDonald, patiente
D ^r Avram Denburg, oncologue pédiatre	D ^{re} Marianne Taylor, oncologue
	D ^{re} W. Dominika Wranik, économiste de la santé

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

- Le D^r Christopher Longo, qui n'était pas présent à la réunion.
- La D^{re} Maureen Trudeau, qui n'a pas voté en raison de sa fonction de présidente du Comité.

Comme la recommandation initiale satisfait les critères de conversion rapide en recommandation finale, il n'y a pas eu de reconsidération, de délibération ou de vote en vue de la recommandation finale.

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 du giltéritinib dans le traitement de la LAM, aucun membre n'est en conflit d'intérêts réel, possible ou perçu, et conformément aux Lignes directrices sur les conflits d'intérêts du PPEA, aucun membre n'a été exclu du vote.

Sources d'information consultées

Pour éclairer ses délibérations, le CEEP a à sa disposition le rapport d'orientation clinique et le rapport d'orientation économique du PPEA, qui comprennent le résumé des observations de groupes de défense des intérêts de 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. Astellas Pharma Canada, en sa qualité de propriétaire principal des données, n'a pas consenti à la divulgation de certains renseignements cliniques et économiques; en conséquence, ces renseignements ont été caviardés dans le rapport de 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 DU GCP SUR LA MISE EN ŒUVRE

Question du GCP	Recommandation du CEEP
<p>Traitements financés à l'heure actuelle</p> <ul style="list-style-type: none"> Le GCP a déterminé qu'il n'y avait pas de traitement de référence unique pour les patients atteints de la LAM réfractaire ou récidivante associée à une mutation du gène FLT3. Les traitements offerts sont le FLAG-IDA, l'azacitidine, l'azacitidine combinée au sorafénib, le MEC, l'ARA-C à faible dose, la greffe de cellules souches allogénique et le traitement symptomatique optimal. Quelques provinces et territoires financent la midostaurine en association avec la chimiothérapie d'induction par la cytarabine et la daunorubicine (ou l'idarubicine) et de consolidation par la cytarabine dans le traitement des adultes ayant reçu un diagnostic récent de LAM associée à une mutation du gène FLT3. 	<ul style="list-style-type: none"> Il n'existe pas de traitement de référence pour les patients atteints de la LAM réfractaire ou récidivante associée à une mutation du gène FLT3, et les traitements actuellement financés sont le FLAG-IDA, l'azacitidine, l'azacitidine combinée au sorafénib, le MEC, l'ARA-C à faible dose, la greffe de cellules souches allogénique et le traitement symptomatique optimal. Dans l'ensemble, le CEEP reconnaît que même s'il existe des options de traitement pour ces patients, il y a un besoin constant de trouver des options de traitements efficaces qui offrent un avantage potentiel sur le plan de la survie. Comme la midostaurine est actuellement financée dans certaines provinces dans le traitement des patients adultes ayant reçu un diagnostic récent de LAM associée à une mutation du gène FLT3, la plupart des patients canadiens y auraient été exposés. Or, seule une petite proportion des patients de l'essai ADMIRAL avait été exposée à la midostaurine parce qu'au moment de l'essai, ce traitement n'était pas largement disponible.
<p>Population de patients admissibles</p> <ul style="list-style-type: none"> Le GCP souhaite savoir si le giltéritinib est approprié pour les cas suivants : <ul style="list-style-type: none"> Patients atteints de LAM liée au traitement Patients traités par la midostaurine et le sorafénib Patients porteurs de mutations du gène FLT3 autres que FLT3-ITD, FLT3-TKD/D835 ou FLT3-TKD/I836 Les patients qui en sont au minimum à leur deuxième rechute hématologique et qui ont reçu un traitement de sauvetage pour leur maladie réfractaire. Si le remboursement est recommandé, le GCP note que les patients qui reçoivent actuellement un traitement (p. ex. chimiothérapie de sauvetage) pour la LAM réfractaire ou récidivante devraient être pris en charge pour une période limitée. Il y a possibilité de dérive d'indication vers la LAM non associée à une mutation du gène FLT3 ou un traitement plus précoce avant que la maladie devienne réfractaire ou récidivante (p. ex. en ajout à la chimiothérapie chez les patients qui ont besoin d'une réinduction ou d'une chimiothérapie de sauvetage). 	<ul style="list-style-type: none"> L'essai ADMIRAL exclut les patients atteints de LAM-t. Le CEEP reconnaît le besoin non comblé de ces patients et le fait que seule une petite proportion serait associée à une mutation du gène FLT3. Il n'appuie pas l'élargissement de l'utilisation du giltéritinib à la LAM-t en raison de l'absence de données probantes et du soutien incertain des cliniciens. L'essai ADMIRAL inclut les patients ayant déjà été traités par la midostaurine (5,7 %) et le sorafénib (6,5 %); cependant, les données propres à ces populations de patients sont limitées. Le CEEP partage l'avis du GOC selon lequel ces patients seraient admissibles au traitement par le giltéritinib. La majorité des patients porteurs d'une mutation du gène FLT3 présentent les mutations FLT3-ITD, FLT3-TKD/D835 ou FLT3-TKD/I836, et l'essai ADMIRAL n'inclut aucun patient porteur d'une autre mutation du gène FLT3. Les autres mutations du gène FLT3 ne font pas l'objet de test systématique. De plus, le GOC a indiqué qu'on ne sait pas si le giltéritinib est approprié dans des contextes autres que ceux examinés dans l'essai ADMIRAL. Par conséquent, le CEEP conclut que les données sont insuffisantes pour appuyer l'utilisation du giltéritinib pour les mutations du gène FLT3 autres que FLT3-ITD, FLT3-TKD/D835 ou FLT3-TKD/I836. L'indication de Santé Canada et la demande de financement portent sur des patients qui en sont au minimum à leur deuxième rechute hématologique; très peu de patients (< 2 %) de l'essai ADMIRAL répondent à ce critère. Les patients qui n'ont pas reçu d'ITK dans le cadre d'un traitement de sauvetage antérieur pour traiter la maladie réfractaire ou récidivante et qui en sont au minimum à leur deuxième rechute hématologique seraient des candidats raisonnables au traitement par le giltéritinib et devraient être pris en charge sur une période limitée.

Question du GCP	Recommandation du CEEP
	<ul style="list-style-type: none"> • Comme le CEEP estime que le giltéritinib, comparativement à la chimiothérapie de sauvetage, procure un bénéfice clinique net dans le traitement de la LAM réfractaire ou récidivante chez les adultes porteurs d'une mutation du gène FLT3, il convient qu'il serait raisonnable d'orienter les patients en chimiothérapie de sauvetage vers le giltéritinib sur une période limitée. • Le giltéritinib administré aux patients qui ne sont pas porteurs d'une mutation du gène FLT3 ou en traitement précoce avant la maladie réfractaire ou récidivante sort de la portée de cet examen.
<p>Mise en œuvre</p> <ul style="list-style-type: none"> • Le giltéritinib est un traitement oral offert en comprimés de 40 mg à une dose de 120 mg (trois comprimés de 40 mg) une fois par jour. En l'absence de réponse après 4 semaines de traitement, la dose peut être augmentée à 200 mg (cinq comprimés de 40 mg) une fois par jour. L'administration une fois par jour est un facteur facilitant de la mise en œuvre. Comme les ajustements de la dose se font en ajustant le nombre de comprimés, le gaspillage devrait être minime. Cependant, l'éventualité de prendre cinq comprimés par jour est un fardeau important et peut être difficile pour certains patients. • Le GCP souhaite obtenir de l'information sur la durée du traitement puisque le traitement « devrait être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé »; ainsi, le traitement doit-il être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou être arrêté lorsque les patients atteignent une rémission complète? • Des ressources additionnelles en pharmacie seraient nécessaires pour la délivrance du médicament. Des ressources de soins infirmiers et des visites à la clinique supplémentaires sont nécessaires pour surveiller et traiter les événements indésirables (p. ex. la surveillance de l'intervalle QT, les effets secondaires comme la pancréatite et la myalgie). • Cependant, dans certaines provinces, les médicaments administrés par voie orale ne sont pas financés au moyen du même mécanisme que les médicaments anticancéreux administrés par voie intraveineuse. Cela peut limiter l'accessibilité du traitement aux patients dans ces provinces puisqu'ils devront d'abord s'inscrire à un programme d'assurance-médicaments et ces programmes peuvent être associés à des quoteparts et à des franchises, ce qui peut représenter un fardeau financier pour les patients et leurs familles. Les autres options dans les provinces qui financent différemment les anticancéreux oraux et intraveineux sont l'assurance privée ou le déboursement complet par le patient. 	<ul style="list-style-type: none"> • Le CEEP reconnaît que pour l'ajustement de la dose, le cas échéant, le gaspillage serait minime étant donné qu'il s'agit de changer le nombre de comprimés. • La monographie de Santé Canada recommande de poursuivre le traitement par le giltéritinib tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à l'atteinte d'une toxicité inacceptable; et en l'absence de progression de la maladie ou de toxicité inacceptable, le traitement doit être administré pendant un minimum de six mois puisque la réponse clinique peut tarder à se présenter.

Question du GCP	Recommandation du CEEP
<p>Ordre et priorité des traitements</p> <ul style="list-style-type: none"> • Le GCP souhaite obtenir de l'information sur les éléments suivants : <ul style="list-style-type: none"> ○ Séquence optimale des traitements disponibles (p. ex. midostaurine) ○ Reprise du giltéritinib après une GCSH ○ Quelles options de traitement seraient offertes aux patients dont la maladie évolue malgré la prise du giltéritinib? ○ Y a-t-il des scénarios cliniques dans lesquels le giltéritinib serait utilisé en combinaison (avec l'azacitidine, la cytarabine à faible dose, le FLAG-IDA ou le MEC)? 	<ul style="list-style-type: none"> • La midostaurine est actuellement financée dans certaines provinces dans le traitement des adultes ayant reçu un diagnostic récent de LAM associée à une mutation du gène FLT3. Le CEEP convient que les patients ayant été exposés à la midostaurine seraient admissibles au giltéritinib si leur maladie est réfractaire ou récidivante. • Également, conformément aux critères de l'essai ADMIRAL, les patients qui suivent un traitement par le giltéritinib pourraient le reprendre à la suite d'une GCSH. • Les options de traitement qui seraient actuellement disponibles en cas de progression de la maladie malgré la prise du giltéritinib seraient la chimiothérapie de sauvetage, le traitement symptomatique optimal ou les essais cliniques. • L'essai ADMIRAL ne fournit pas de renseignements particuliers sur la combinaison de traitement; par conséquent, nous ne disposons pas de suffisamment de données probantes pour appuyer l'utilisation du giltéritinib en combinaison dans ce contexte.
<p>Test diagnostique compagnon</p> <ul style="list-style-type: none"> • Le GCP reconnaît que le test de détection des mutations du gène FLT3 serait nécessaire pour déterminer le sous-ensemble des patients porteurs d'une mutation du gène FLT3. Quelques provinces et territoires n'offrent pas encore ce test; or, sa mise en œuvre serait nécessaire. 	<ul style="list-style-type: none"> • Un test validé est requis pour confirmer la mutation du gène FLT3 avant l'amorce du traitement par le giltéritinib. Quelques provinces et territoires n'offrent pas encore ce test; or, sa mise en œuvre serait nécessaire. Le CEEP reconnaît que dans l'essai ADMIRAL, le test central ou local de détection des mutations du gène FLT3 était effectué après le dernier traitement du patient (c.-à-d. lorsque la maladie est récidivante ou réfractaire); cependant, dans la pratique clinique canadienne actuelle, le test est généralement effectué au diagnostic, et dans certaines circonstances, lors de la rechute. Le CEEP convient que les provinces pourraient envisager de faire passer à nouveau le test de détection des mutations du gène FLT3.

ARA-C = cytarabine; CEEP = Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS; FLAG-IDA = fludarabine, idarubicine, facteur stimulant les colonies de granulocytes et cytarabine à forte dose; FLT3 = FMS-like tyrosine kinase 3 (tyrosine kinase 3 apparentée à FMS); GCP = Groupe consultatif provincial; GCSH = greffe de cellules souches hématopoïétiques; GOC = groupe d'orientation clinique; ITD = duplication interne en tandem; ITK : inhibiteur de la tyrosine kinase; LAM = leucémie aigüe myéloblastique; LAM-t : leucémie aigüe myéloblastique liée au traitement; MEC = mitoxantrone, étoposide, cytarabine.