

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

<b>Médicament</b>	blinatumomab (Blinicyto)
<b>Critère de remboursement demandé</b>	Patients atteints de leucémie lymphoblastique aigüe à précurseurs de cellules B avec expression de CD19 sans chromosome Philadelphie, en première ou deuxième rémission hématologique complète, avec maladie résiduelle minimale d'au moins 0,1 %.
<b>Demandeur</b>	Amgen Canada
<b>Fabricant</b>	Amgen Canada
<b>Date de l'avis de conformité</b>	Le 19 décembre 2019
<b>Date de présentation de la demande</b>	Le 20 janvier 2020
<b>Parution de la recommandation initiale</b>	Le 3 septembre 2020
<b>Parution de la recommandation finale</b>	Le 29 octobre 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	
<b>Cout approximatif du médicament par patient, par mois (28 jours) :</b>	2 978 \$ par flacon de 38,5 µg À la posologie recommandée de 28 µg par jour, le blinatumomab coûte 83 391 \$ par cycle de 28 jours.

<p><b>Recommandation du CEEP</b></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 blinatumomab dans le traitement de la leucémie lymphoblastique aigüe (LLA) à précurseurs de cellules B (LLA-B) avec expression de CD19 (CD19+) sans chromosome Philadelphie (Ph-), chez l'adulte et l'enfant, en première ou en deuxième rémission hématologique complète et avec maladie résiduelle minimale (MRM) détectable (MRM+), seulement si les conditions suivantes sont respectées :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Amener le rapport cout/efficacité à un degré acceptable.</li> </ul> <p>Sont admissibles au traitement les patients ayant un bon indice fonctionnel et ceux en première ou deuxième rémission hématologique complète, avec MRM+ (définie par une MRM détectée de 0,1 % ou plus, soit <math>\geq 10^{-3}</math>). Les patients devraient avoir reçu, au cours de leur traitement de la LLA-B, au moins trois cycles de chimiothérapie intensive selon un schéma posologique adapté à leur âge, administrée dans une visée curative, avant le début du traitement par le blinatumomab. Le traitement devrait se poursuivre jusqu'à ce que les effets toxiques deviennent inacceptables ou jusqu'à une récurrence hématologique ou une récurrence de MRM, une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) ou la fin de quatre cycles.</p> <p>Le CEEP formule cette recommandation, car il est convaincu du bénéfice clinique net du traitement chez l'adulte, sur la base de deux essais cliniques de phase II à un seul groupe portant sur le blinatumomab, qui révèlent un taux élevé de réponse complète pour ce qui est de la MRM, et sur la base du maintien de la qualité de vie (QV) chez les patients de l'essai BLAST. Le CEEP remarque qu'un nombre important de patients ont reçu une GCSH après que leur MRM est devenue indétectable (MRM-), ce qui améliorerait les résultats cliniques chez les patients à risque élevé avec MRM- avant la GCSH par rapport à ceux avec MRM+ avant la GCSH. Chez l'enfant, le traitement procurerait un bénéfice clinique net, sur la base de l'indication dans la demande de remboursement et des données probantes soumises, soit une étude observationnelle rétrospective non publiée faisant état de taux de réponse de la MRM plutôt semblables à ceux de la population adulte. Le blinatumomab a été largement étudié dans le traitement de la LLA réfractaire ou récidivante chez l'enfant. Il appert que les données sur l'innocuité dans ce contexte sont applicables à l'indication visée par le présent examen et qu'elles concordent en général avec celles obtenues pour la population adulte.</p> <p>Le blinatumomab répond aux attentes des patients en matière d'amélioration de la prise en charge de la maladie et de maintien de la qualité de vie (QV). Dans les essais examinés, si les effets toxiques du blinatumomab chez cette population de patients sont maîtrisables, ils demeurent importants.</p> <p>Enfin, d'après l'analyse économique du promoteur, au prix indiqué, le blinatumomab n'est pas un traitement rentable chez l'adulte en première rémission complète (RC), par rapport au comparateur historique. Le rapport cout/efficacité est éminemment incertain chez les enfants et les patients en deuxième RC, car les données probantes présentées dans le modèle économique sont valables uniquement chez les adultes en première RC. Le CEEP conclut donc qu'une réduction du prix du blinatumomab sera nécessaire pour amener son rapport cout/efficacité à un niveau acceptable.</p>
--	--

## Prochaines étapes possibles pour les parties prenantes

### Entente sur le prix pour améliorer le rapport cout/efficacité

Étant donné que le CEEP est convaincu du bénéfice clinique net du traitement par le blinatumomab chez l'adulte et l'enfant atteints de LLA-B CD19+ Ph<sup>-</sup>, en première ou deuxième rémission hématologique complète et avec MRM<sup>+</sup>, les provinces et les territoires devraient envisager de conclure des ententes de prix qui permettraient d'améliorer le rapport cout/efficacité du blinatumomab pour en arriver à un niveau acceptable. Le cout du blinatumomab est un facteur déterminant des estimations du rapport cout/efficacité différentiel. Par conséquent, le CEEP conclut que, pour compenser le degré d'incertitude considérable des estimations de l'effet clinique, une réduction substantielle du cout du médicament serait nécessaire, afin d'amener le rapport cout/efficacité à un niveau acceptable.

### Collecte de données pour réduire l'incertitude quant à l'ampleur du bénéfice clinique et au rapport cout/efficacité du blinatumomab chez l'enfant

Le modèle économique présenté ne traite pas adéquatement de la population d'enfants. Pendant l'examen, l'ACMTS a demandé au promoteur de fournir un modèle économique revu qui tiendrait compte de la population d'enfants, mais ce dernier n'en a pas présenté. Étant donné l'incertitude concernant l'ampleur du bénéfice clinique du traitement par le blinatumomab chez l'enfant atteint de LLA-B CD19+ Ph<sup>-</sup>, en première ou deuxième rémission hématologique complète, avec MRM<sup>+</sup>, selon les données probantes examinées, il faudra obtenir davantage de données probantes prospectives en vue de réduire l'incertitude quant à l'efficacité et l'innocuité ainsi que de mieux cerner le rapport cout/efficacité chez cette population. Une fois ces données prospectives disponibles, les autorités sanitaires devront les examiner.

### Étude d'autres populations – Enfants vulnérables en première récurrence de LLA-B dont la MRM est indétectable

Un besoin important n'est pas comblé chez l'enfant vulnérable en première récurrence de LLA-B, avec MRM<sup>-</sup>. Le Comité se penche sur de nouvelles données probantes tirées de l'essai COG AALL1331 ainsi que des observations de cliniciens et de groupes de patients. Cependant, cette population n'était pas comprise dans la demande de remboursement présentée par le promoteur. Le CEEP ne peut pas discuter des données issues de l'essai COG AALL1331, car la population à l'étude n'est pas la même que celle de la demande et de l'indication examinées. De plus, seuls des résultats préliminaires ont été publiés, l'essai ne fait pas partie de la demande du promoteur, et il n'a pas fait l'objet d'une revue systématique.

### Accès à l'expertise pour la maîtrise des effets secondaires

Le blinatumomab peut avoir des effets secondaires neurologiques graves et pouvant mettre la vie en danger. Ces effets requièrent l'expertise d'hématologues ayant de l'expérience dans ce domaine. Par conséquent, le CEEP appuie fermement la restriction de l'administration du blinatumomab aux seuls centres de traitement dotés de l'expertise nécessaire pour surveiller et prendre en charge ces effets potentiels.

### Utilisation des ressources et faisabilité de l'adoption

La préparation, l'administration et la gestion du blinatumomab nécessitent des ressources importantes. Les autorités sanitaires devront donc tenir compte des couts différentiels associés entre autres à l'achat de pompes à perfusion spécialisées, à la formation du personnel de pharmacie et de soins infirmiers, à la coordination des ressources hospitalières et extrahospitalières, ainsi qu'à la surveillance et à la prise en charge des événements indésirables (EI). Tous ces facteurs peuvent en effet solliciter un gros investissement en ressources humaines.

### Répercussions probables du gaspillage et de l'impact budgétaire sur la faisabilité de l'adoption

Compte tenu du format unique de flacon de blinatumomab et des doses moindres à administrer aux enfants de moins de 45 kg, le gaspillage de médicament pourrait être non négligeable. Il y a aussi un risque de gaspillage en raison de la quantité insuffisante d'agent stabilisant disponible pour maximiser l'utilisation des flacons de blinatumomab et en raison de l'improbabilité du partage des flacons. Il faut 5,5 ml d'agent stabilisant pour préparer chaque sac de perfusion; or, un flacon de blinatumomab vient avec seulement 10 ml. Par conséquent, pour préparer plus d'un sac de

perfusion à partir d'un flacon de médicament, il faudra prendre de l'agent stabilisant fourni avec un autre flacon. Les autorités sanitaires devront envisager le recours à des mécanismes de réduction du gaspillage au moment de l'application d'une recommandation de remboursement, notamment en plaidant pour des flacons de plus petite taille, pour l'offre d'agent stabilisant indépendamment des flacons, ou bien pour l'offre par le fabricant de plus grandes quantités d'agent stabilisant qui faciliteraient la préparation de plus d'un sac de perfusion par flacon de médicament.

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 :

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

La LLA, une affection maligne d'évolution très rapide, est le cancer le plus fréquent chez l'enfant et l'adolescent. Le taux de mortalité associé à la LLA est à son plus bas chez les enfants de moins de 15 ans. Il augmente avec l'âge, en particulier chez les adultes de plus de 40 ans. Les taux de survie globale (SG) à cinq ans oscillent entre 67 % et 78 % chez l'adolescent et le jeune adulte. Cependant, chez l'adulte plus âgé, le taux de SG à cinq ans, moins favorable, est d'environ 54 %. Les principaux facteurs pronostiques sont l'âge, la numération leucocytaire au moment du diagnostic, l'immunophénotype et la présence de certaines anomalies chromosomiques. La MRM+ après une rémission morphologique complète est l'un de plus importants facteurs pronostiques indépendants pour prédire une récurrence, ce qui arrive chez environ un tiers des patients en RC. La survie sans événement à 10 ans des patients avec MRM- est de 64 % contre 21 % chez les patients avec MRM+ (rapport des risques instantanés [RRI] = 0,28); la SG des patients avec MRM- est meilleure que celle des patients avec MRM+ (RRI = 0,28).

Les options de traitement actuelles chez les patients atteints de LLA-B CD19+ Ph- comptent le traitement d'induction d'une durée d'un à deux mois, le traitement de consolidation et d'intensification pendant six à huit mois, suivi d'un traitement d'entretien de 24 à 30 mois. Les options de traitement chez les patients atteints de LLA-B avec MRM+ après une chimiothérapie intensive pourraient être la GCSH allogénique, pour les patients admissibles, ou encore l'observation. Les patients avec MRM+ avant la greffe ont des résultats inférieurs à ceux avec MRM-. De nouveaux traitements sont donc nécessaires pour négativer la MRM. Le CEEP a déjà examiné le blinatumomab dans le traitement de la LLA-B Ph- réfractaire ou récidivante chez l'adulte et l'enfant, et a recommandé son remboursement. Le recours au blinatumomab dans le traitement de la LLA-B CD19+ Ph-, chez les patients en première ou deuxième rémission et avec MRM+ est une nouvelle indication.

Le CEEP s'est penché sur deux essais ouverts de phase II, à groupe unique (BLAST et MT-103-202) qui évaluent l'efficacité et l'innocuité du blinatumomab dans le traitement de la LLA-B chez l'adulte en RC avec MRM+ (soit la MRM détectable d'au moins 0,1 %). Il a aussi pris en compte l'étude Neuf, une étude de cohorte rétrospective observationnelle non publiée portant sur l'efficacité du blinatumomab dans le traitement de la LLA-B chez l'adulte et l'enfant, en particulier chez le sous-groupe des patients avec MRM+. Le Comité a examiné les principaux critères d'évaluation des essais BLAST et MT103-202, le taux de réponse complète de la MRM après un cycle de blinatumomab et après quatre cycles, respectivement, et le critère secondaire de l'étude Neuf, le taux de réponse de la MRM après deux cycles. Les trois études révèlent des taux de réponse élevés de la MRM dans la population d'adultes étudiée. Le traitement par le blinatumomab représente une stratégie transitoire efficace avant la GCSH : près de la moitié des patients de l'essai BLAST et un tiers de ceux de l'essai MT103-202 ont pu passer à la GCSH après la négativation de leur MRM. Le CEEP a analysé les avis des cliniciens inscrits, notamment leur appui considérable à l'usage du blinatumomab dans la transition vers la GCSH, celle-ci demeurant à leurs yeux importante dans la stratégie de traitement. Même si le taux de réponse de la MRM n'est pas validé en tant que critère de substitution aux critères d'efficacité reconnus (survie sans récurrence [SSR] ou SG), il semble raisonnable de l'utiliser pour mesurer l'amélioration des résultats, compte tenu de l'importance pronostique de négativer la MRM et du haut taux de GCSH chez les patients étudiés. Il est difficile d'interpréter des critères secondaires comme la SSR et la SG en l'absence d'un comparateur direct, et en raison de la censure importante de ce qui touche la GCSH, qui rend incertaine l'ampleur du bénéfice clinique.

Le CEEP se penche sur la population d'enfants; les seules données probantes traitant de l'efficacité du blinatumomab chez cette population sont tirées de l'étude Neuf présentés par le promoteur. Le taux de réponse de la MRM indiqué chez l'enfant est légèrement moindre que celui de la population adulte. L'étude Neuf comporte d'importantes limites en raison de sa nature observationnelle, parce que le taux de réponse plus faible pourrait refléter l'hétérogénéité de la population et la petite taille de son échantillon. Le CEEP convient qu'il existe un important besoin non comblé chez les enfants et examine les données supplémentaires chez les enfants figurant dans la section 8 du rapport d'orientation clinique. Il aborde brièvement les résultats préliminaires de l'essai clinique de phase III COG-AALL1331, qui laissent entrevoir des taux élevés de clairance de la MRM chez l'enfant dont la maladie est récidivante ou réfractaire avec le traitement par le blinatumomab, par rapport à la chimiothérapie intensive après un cycle de réinduction. De plus, selon l'essai MT103-205, chez plus de la moitié des patients dont la maladie est récidivante ou réfractaire en RC après le traitement par le blinatumomab, la MRM a été négativée. Le CEEP abonde dans le sens des cliniciens inscrits, qui sont d'avis que ces données probantes tirées d'un contexte de maladie réfractaire ou récidivante viendraient soutenir le recours au blinatumomab chez les patients en RC et avec MRM+. Ils avancent aussi que les résultats chez les adultes seraient aussi valables

chez les enfants. Une proportion importante des enfants de l'étude Neuf ont subi une GCSH allogénique, et le blinatumomab serait particulièrement utile aux enfants dans le cadre d'une stratégie thérapeutique en transition avant la GCSH. Bien qu'il demeure des incertitudes quant à l'ampleur et l'étendue du bénéfice clinique associé aux critères d'évaluation de l'efficacité comme la SSR et la SG, le blinatumomab montre des taux de réponse élevés de la MRM et des taux élevés de GCSH, deux importants facteurs pronostiques favorables chez l'adulte comme chez l'enfant.

Sur le plan de l'innocuité du blinatumomab, il est à noter que tous les patients ont subi des effets secondaires. L'analyse des données groupées sur l'innocuité tirées des essais BLAST et MT103-202 montre que les événements indésirables (EI) fréquemment observés chez l'adulte, tous grades confondus, sont les suivants : fièvre, céphalées, tremblements, frissons, fatigue, nausée, vomissement. Les EI de grade trois ou plus fréquemment observés sont la neutropénie et la leucopénie. Le Comité mentionne la neurotoxicité et le syndrome de libération de cytokines (SLC), qu'il considère comme étant maîtrisables si l'administration de blinatumomab a lieu dans un contexte clinique approprié. La plupart des effets neurologiques disparaissent. Les données sur l'innocuité chez l'enfant sont restreintes aux données supplémentaires et à l'expérience en contexte de maladie réfractaire ou récidivante. L'essai international à groupe unique, de phase I et II MT103-205, qui porte sur le traitement par le blinatumomab chez les enfants et les jeunes adultes atteints de LLA-B réfractaire ou récidivante, révèle que les effets secondaires chez l'enfant et chez l'adulte sont comparables, mais que l'anémie a été observée plus fréquemment chez l'enfant. Les effets secondaires du blinatumomab sont maîtrisables. De plus, comme le personnel de la plupart des centres de traitement a l'expérience pratique de l'utilisation du blinatumomab chez les adultes et les enfants dont la maladie est réfractaire ou récidivante, les effets toxiques sont bien connus et peuvent donc être pris en charge.

En l'absence de données comparatives directes, le promoteur a présenté une comparaison indirecte des traitements (CIT) faisant appel à l'analyse des scores de propension. Il a comparé des données de l'essai BLAST à ceux d'une étude de comparaison historique (chez des patients n'ayant pas reçu de blinatumomab). Seuls les adultes en première RC et dont la MRM est détectée à 0,1 % ou plus étaient compris dans la comparaison. Une importante réduction du risque de récurrence ou de décès a été constatée chez les patients traités par le blinatumomab en comparaison à ceux de l'étude de comparaison historique. Le blinatumomab se montre aussi supérieur quant à la SG. L'une des limites de la CIT est la période de l'étude de comparaison historique : plusieurs patients ayant été traités au début des années 2000, les données pourraient ne pas être pertinentes sur le plan clinique ou ne pas correspondre tout à fait à la pratique clinique actuelle. De plus, l'étude de comparaison historique était une étude rétrospective observationnelle, donc pouvait comporter des biais, et il pourrait y avoir des facteurs de confusion non mesurés dont l'analyse ne tiendrait pas compte. Ces limites rendent incertaine l'ampleur du bénéfice clinique indiqué dans la CIT. Cela dit, les résultats de la CIT portent à penser que la SSR et la SG des patients s'améliorent lors du traitement par le blinatumomab par rapport à l'absence de traitement par le blinatumomab.

Il pourrait y avoir un bénéfice clinique net de l'utilisation du blinatumomab chez l'adulte ou l'enfant atteint de LLA-B CD19+ Ph-, en première ou deuxième rémission hématologique complète et avec MRM+, soit une MRM détectable de 0,1 % ou plus. Le CEEP en est arrivé à cette conclusion compte tenu des taux élevés de négativation de la MRM chez l'adulte et l'enfant, des taux élevés de GCSH chez l'adulte et les effets secondaires maîtrisables.

Quatre groupes de défense des intérêts des patients ont présenté un compte-rendu conjoint : le réseau Advocacy for Canadian Childhood Oncology Research Network (Ac2om), la Société de leucémie et lymphome du Canada (SLLC), Ontario Parents Advocating for Children with Cancer (OPACC) et Helena's Hope. Ce compte-rendu porte uniquement sur les populations d'enfants, et aucun patient ou groupe de patients n'a présenté d'observations au sujet de la population adulte. Il a été soulevé que les importants effets toxiques associés à la chimiothérapie intensive réduisent grandement la qualité de vie (QV) des enfants. De plus, les options de traitement sont réduites chez les enfants; le blinatumomab est la seule solution de rechange aux chimiothérapies toxiques aux effets secondaires importants à court et à long terme. Les patients qui ont déjà été traités par le blinatumomab qualifient leurs expériences de positives : meilleure prise en charge de la maladie et amélioration de la QV. Le Comité discute des données sur la qualité de vie liée à la santé (QVLS) tirées de l'essai BLAST, selon lesquelles il n'y aurait pas de détérioration de la QV chez l'adulte. Le profil de toxicité du blinatumomab est maîtrisable sans être négligeable. Ainsi, le CEEP reconnaît que le blinatumomab correspond aux attentes des patients, soit d'améliorer la prise en charge de la maladie tout en préservant la QV.

Le CEEP se penche aussi sur le rapport cout-efficacité du blinatumomab comparativement au traitement de référence (TR). Les données utilisées dans l'analyse économique sont éminemment incertaines, car l'efficacité du TR était calculée à partir d'une étude de comparaison historique comprenant des données qui pouvaient remonter à 20 ans. Le Comité conclut donc que, au prix indiqué, le blinatumomab n'est pas rentable comparativement au TR; il faudrait en réduire le prix pour amener le rapport cout/efficacité à un niveau acceptable. Les données probantes présentées ne s'appliquent qu'aux adultes en première rémission hématologique complète. Il demeure donc une importante incertitude concernant la rentabilité du traitement chez les enfants et chez les patients en deuxième rémission hématologique complète. Une évaluation économique qui prendrait en compte les données disponibles pour la population d'enfants réduirait l'incertitude au sujet du rapport cout-efficacité du traitement de cette population.



Selon l'analyse d'impact budgétaire (AIB), les facteurs qui influent le plus sur l'impact budgétaire estimé sont le coût d'acquisition du médicament, la population de patients admissibles, le coût des médicaments après une récurrence et la part de marché. Une forte incertitude plane sur le coût des médicaments après une récurrence en raison des données sur la survie utilisées pour connaître la portion des patients qui ont une récurrence après un an. De même, le blinatumomab pourrait occuper une plus grande part du marché, ce qui augmenterait son impact budgétaire, comme l'estime le groupe d'orientation économique (GOE) dans sa nouvelle analyse. Les coûts des tests visant à déterminer l'état relatif à la MRM ne sont pas compris dans l'AIB, mais ils le sont dans la nouvelle analyse du GOE. L'inclusion de ces coûts a eu une incidence de 0,4 % de l'impact budgétaire. Par conséquent, l'impact budgétaire du promoteur est vraisemblablement sous-estimé; le GOE aurait une estimation plus exacte. Les autorités sanitaires devraient négocier des ententes de prix ou des structures de coût qui amélioreraient l'abordabilité du traitement.

En dernier lieu, le CEEP se penche sur les observations transmises par le Groupe consultatif provincial (GCP) concernant les facteurs comme les traitements remboursés, la population admissible, 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.

Au réexamen de sa recommandation initiale, après avoir pris en compte la rétroaction de toutes les parties prenantes, notamment celle des cliniciens inscrits, des groupes de patients (compte-rendu conjoint du réseau Ac2orn, de la SLLC, d'OPACC et de Helena's Hope), ainsi que du GCP. Les trois parties prenantes sont d'accord seulement en partie avec la recommandation initiale et n'appuient pas la conversion en recommandation finale. Les groupes de cliniciens et de patients expriment des préoccupations semblables à propos de l'exigence d'au moins trois cycles de chimiothérapie intensive pour parler de RC chez les enfants en première récurrence. Ces groupes font mention de l'essai COG AALL1331, dont les résultats préliminaires pointaient de façon convaincante vers une efficacité supérieure et des effets toxiques réduits de l'utilisation précoce du blinatumomab en cas de première récurrence chez l'enfant. Pour les deux groupes, il est inacceptable de faire subir inutilement aux patients en première récurrence la toxicité associée à trois cycles de chimiothérapie cytotoxique intensive avant d'administrer le blinatumomab alors qu'il existe des preuves éloquentes favorables à l'administration précoce de blinatumomab. Les groupes de patients comme de cliniciens, dans leur rétroaction, soulignent que tous les enfants reçoivent trois cycles de chimiothérapie cytotoxique pour en arriver à une première RC. Ainsi, le premier cycle de réinduction en première récurrence pour parvenir à une deuxième RC se trouverait à être un quatrième cycle de chimiothérapie. De plus, le GOC précise que, tant chez l'adulte que l'enfant en première récurrence, la réponse est mesurée après un cycle de chimiothérapie de réinduction. On ferait chez les patients qui parviennent alors en RC un test de MRM et l'on administrerait du blinatumomab aux patients admissibles. Le CEEP estime que les patients admissibles devraient avoir reçu au moins trois cycles de chimiothérapie intensive au cours du traitement de la maladie, ce qui, pour les patients en deuxième RC, devrait comprendre les cycles administrés en vue de la première RC.

Les groupes de patients et de cliniciens font remarquer que l'essai COG AALL1331 fournit d'excellentes données probantes à l'appui de l'utilisation du blinatumomab après un cycle de chimiothérapie de réinduction usuelle chez les patients avec ou sans MRM+. D'après les résultats préliminaires de cet essai, les enfants atteints de LLA-B à risque élevé en première récurrence, qui ont une MRM- après la chimiothérapie de réinduction, tireraient un bénéfice clinique important et subiraient moins d'effets toxiques associés au traitement par le blinatumomab. La restriction de l'accès au remboursement semble inéquitable aux groupes, et le petit nombre de patients atteints de LLA-B en deuxième récurrence et MRM- après un cycle de chimiothérapie de réinduction voient leur besoin non négligeable non comblé selon la recommandation actuelle. Le CEEP le reconnaît et ajoute que les enfants sont souvent exclus des essais cliniques en oncologie ainsi que des demandes d'examen réglementaire ou d'évaluation des technologies de la santé. Cette tranche de la population ne cadre d'ailleurs pas dans la demande de remboursement et l'indication visée. Même si l'essai COG AALL1331 fait partie de l'information supplémentaire, il ne s'agit que d'un résumé présentant des résultats préliminaires, qui n'a pas fait l'objet d'évaluation critique ni d'examen conformément aux exigences des procédures du PPEA. Par conséquent, Le CEEP s'efforce de concilier les aspects éthiques, les valeurs et les attentes des patients, le besoin non comblé et la possibilité que le promoteur ne présente pas de demande pour cette petite population reposant sur les résultats préliminaires de l'essai COG AALL1331. En conclusion, en l'absence d'une demande de remboursement ou d'un examen dans les règles des données probantes, le CEEP ne peut pas émettre de recommandation pour la population générale d'enfants, en dépit du besoin non comblé.

En outre, le GCP reconnaît la grande quantité de rétroaction envoyée par les cliniciens et l'incertitude des données probantes cliniques chez l'enfant. Il a demandé un résumé d'information supplémentaire au sujet de la manière dont les enfants seraient traités du point de vue des cliniciens, dans la section « Les preuves en bref », ce qui a été ajouté. Le GCP demande des précisions, à savoir si l'on privilégiera la technique de réaction en chaîne de la polymérase (RCP) ou la cytométrie de flux pour détecter la MRM. Le GOC précise que, bien que la RCP soit plus sensible que la cytométrie de flux, les deux techniques suffisent à détecter le seuil d'admissibilité de MRM pour recevoir le traitement par le blinatumomab. Les deux techniques sont donc acceptables.

## 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 sur le blinatumomab chez l'enfant, mises en commun par des groupes de défense des intérêts des patients (Ac2orn, SLLC, OPACC et Helena's Hope);
- les observations de cliniciens inscrits : un compte-rendu d'un groupe, le Pediatric Oncology Group of Ontario [POGO], des comptes-rendus individuels de huit cliniciens oncologues : quatre d'Ontario, deux d'Alberta, un de Colombie-Britannique et un de Nouvelle-Écosse;
- les observations du Groupe consultatif provincial (GCP) du PPEA.

Le CEEP s'est également penché sur la rétroaction au sujet de sa recommandation initiale transmise par :

- trois groupes de défense des intérêts des patients : Ac2orn, OPACC et Helena's Hope (compte-rendu conjoint);
- un groupe de cliniciens, POGO, et un clinicien;
- le GCP;
- le promoteur, Amgen Canada.

Dans sa recommandation initiale, le CEEP préconisait le remboursement du blinatumomab dans le traitement de la LLA-B CD19+ Ph-, chez l'adulte et l'enfant en première ou en deuxième rémission hématologique complète, avec MRM+, sous réserve d'une amélioration du rapport coût/efficacité à un niveau acceptable. Les observations reçues indiquent que le promoteur et un clinicien inscrit appuient la recommandation initiale et sa conversion rapide en recommandation finale, alors qu'un groupe de cliniciens inscrits (POGO), le GCP et trois groupes de patients ayant présenté un compte-rendu conjoint (Ac2orn, OPACC et Helena's Hope) appuient en partie la recommandation initiale, mais pas sa conversion rapide. Les groupes de patients ayant présenté un compte-rendu conjoint et le POGO expriment des préoccupations concernant l'exigence pour les enfants en première récurrence de subir trois cycles de chimiothérapie intensive pour parvenir à une RC; de nouvelles données probantes donnent à penser que l'usage précoce du blinatumomab permettrait d'éviter des effets toxiques et d'améliorer les résultats cliniques. Les groupes de patients et de cliniciens soulignent aussi qu'il faudrait étendre la population d'enfants sans égard à la détection de MRM. Le GCP évoque aussi le peu de données probantes chez l'enfant utilisées dans la recommandation et demande des précisions au sujet d'autres perspectives cliniques sur la manière de traiter les enfants et des techniques à privilégier pour détecter la MRM.

### Bénéfice clinique global

#### Portée de la revue systématique du PPEA

L'examen vise à évaluer l'innocuité et l'efficacité du blinatumomab dans le traitement de la LLA-B CD19+ Ph- chez les patients en première ou deuxième rémission hématologique complète et dont la MRM est d'au moins 0,1 %.

#### Études retenues : deux essais de phase II sans groupe comparateur à groupe de traitement unique; une étude de cohorte rétrospective observationnelle

La revue systématique du PPEA porte sur deux essais non randomisés de phase II comportant un groupe unique (MT103-203 [BLAST] et MT103-202) et une étude de cohorte rétrospective observationnelle non publiée (Neuf) fournie par le promoteur. L'essai BLAST, un essai ouvert international multicentrique de phase II comportant un groupe unique, porte sur le traitement par le blinatumomab LLA-B chez les adultes avec MRM+. Les patients ont reçu le blinatumomab par perfusion intraveineuse à débit constant, en dose de 15 µg/m<sup>2</sup>/jour, pendant quatre semaines suivies d'une pause de deux semaines (cycles de six semaines), et ce, jusqu'à quatre cycles. Il fallait administrer un prétraitement par corticostéroïdes pour protéger des événements neurologiques et du SLC. Les patients pouvaient subir une GCSH allogénique à tout moment après le cycle 1.

L'étude MT103-202, une étude exploratoire ouverte de validation, multicentrique, de phase II, comportant un groupe unique, examine l'efficacité du blinatumomab chez l'adulte atteint de LLA-B avec MRM+. Les patients y recevaient des perfusions intraveineuses continues à débit constant de 15 µg/m<sup>2</sup>/jour pendant quatre semaines, suivies d'une pause de deux semaines (cycles de six semaines), et ce, jusqu'à 10 cycles.

L'étude de cohorte rétrospective observationnelle Neuf portait sur les adultes et les enfants atteints de LLA-B qui ont été traités par le blinatumomab grâce à des programmes d'accès élargi, en Europe et en Russie, entre le 1<sup>er</sup> janvier 2014 et le 30 juin 2017. Elle



comprenait des patients atteints de LLA-B, avec ou sans Ph, réfractaire ou récidivante, avec MRM+. Seuls la description et les résultats de l'étude pertinents pour l'indication visée par l'examen (MRM+, Ph-, LLA-B) font l'objet d'une discussion.

### Population étudiée : adultes et enfants atteints de LLA-B CD19+, en RC, avec MRM+ (soit une MRM mesurée à au moins 0,1 %)

Les principaux critères d'admissibilité de l'essai BLAST sont : être âgé de 18 ans ou plus, en RC (définie comme 5 % ou moins de blastes dans la moelle osseuse après trois cycles ou plus de chimiothérapie intensive, un indice fonctionnel ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 ou 1, et une MRM de  $10^{-3}$  ou plus (soit en échec ou récurrence moléculaire) mesurée à l'aide d'un test dont la sensibilité minimale est de  $10^{-4}$ . Les patients atteints de LLA-B avec ou sans Ph (Ph- ou Ph+) sont admissibles, mais pas ceux qui ont subi une GCSH auparavant. En tout, 116 patients ont été recrutés, dont 59 % d'hommes, 88 % de race blanche, d'âge médian de 45,0 ans. Globalement, 65 % des patients sont en première RC et 35 % en deuxième ou troisième. La plupart des patients présentent un risque moyen (53 %) en fonction des normes locales et nationales, ou un risque élevé (31 %). Il y a seulement cinq patients Ph+. La durée médiane entre le dernier traitement antileucémique et le début du traitement par le blinatumomab est de 2,0 mois, l'étendue allant de 0 à 55 mois. Au total, 44 patients (37,9 %) avaient suivi le protocole du Groupe d'étude multicentrique allemand sur la LLA (GMALL) auparavant.

L'essai MT103-202 porte sur 21 patients. Les critères d'admissibilité sont : être âgé de 18 ans ou plus, avec une MRM de  $10^{-4}$  ou plus, ou bien avoir une translocation qui donne un gène chimère BCR-ABL (*breakpoint cluster region/oncogène Abelson*) ou de t(4;11), de tout degré détecté, et en rémission hématologique complète avec échec ou récurrence moléculaire. En tout, 57 % des patients sont des femmes; tous les patients sont de race blanche de 47 ans d'âge médian. Presque tous les patients de l'essai MT103-202 sont en première RC (95 %). Il y a seulement cinq patients Ph+.

L'étude Neuf comprend 83 adultes et 39 enfants. Les patients admissibles devaient posséder un dossier médical dont il est possible d'extraire les données et ne devaient pas avoir reçu de blinatumomab grâce à l'autre programme d'accès élargi pour les patients atteints de LLA-B réfractaire ou récidivante, RIALTO.

(Le rapport d'orientation de l'ACMTS a pris en considération certains renseignements cliniques que le promoteur a demandé de tenir confidentiels, en vertu des lignes directrices de divulgation d'information dans le cadre du Programme pancanadien d'examen des anticancéreux de l'ACMTS. Ces renseignements demeureront caviardés jusqu'au 3 mars 2021, à moins que le promoteur n'autorise leur diffusion publique avant.)

### Principaux résultats quant à l'efficacité : taux élevés de réponse de la MRM et de greffe; résultats de la CIT indiquant un bénéfice clinique

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité est le taux de réponse de la MRM dans chacune des trois études. D'autres critères examinés dans chacune des études figurent aussi ci-après.

Le principal critère d'évaluation de l'essai BLAST est le taux de réponse complète de la MRM, c'est-à-dire la proportion des patients qui parviennent à une réponse de la MRM (réponse complète de la MRM ou MRM détectable  $< 10^{-4}$ ) après un cycle de traitement par le blinatumomab. Ce taux a été atteint chez 87 des 113 patients de l'ensemble de données pour le critère principal d'efficacité (taux de réponse de la MRM = 77 %; IC à 95 % de 68 à 84) en un cycle, ce qui est d'importance clinique et statistiquement significatif, car la limite inférieure de l'IC à 95 % excède le seuil d'hypothèse nulle préétabli à 44 %. Les critères d'évaluation secondaires sont la SSR, la SG, la durée de la réponse de la MRM et le temps écoulé avant une récurrence hématologique (TÉRH). Au moment de l'analyse finale,

(Le rapport d'orientation de l'ACMTS a pris en considération

*certains renseignements cliniques que le promoteur a demandé de tenir confidentiels, en vertu des lignes directrices de divulgation d'information dans le cadre du Programme pancanadien d'examen des anticancéreux de l'ACMTS. Ces renseignements demeureront caviardés jusqu'au 3 mars 2021, à moins que le promoteur n'autorise leur diffusion publique avant.)* La proportion de patients dont les données concernant la GCSH ou le traitement après le blinatumomab sont censurées, avant un évènement, est élevée, ce qui limite l'interprétation des analyses pour lesquelles la règle de censure est appliquée. Au moment de l'analyse finale [REDACTED], la durée médiane de la réponse de la MRM est de 17,9 mois (IC à 95 % de 13,3 à 23,2), et le TÉRH médian est de 27,3 mois (IC à 95 % de 7,1 à non estimable [NE]). *(Le rapport d'orientation de l'ACMTS a pris en considération certains renseignements cliniques que le promoteur a demandé de tenir confidentiels, en vertu des lignes directrices de divulgation d'information dans le cadre du Programme pancanadien d'examen des anticancéreux de l'ACMTS. Ces renseignements demeureront caviardés jusqu'au 3 mars 2021, à moins que le promoteur n'autorise leur diffusion publique avant.)*

Le principal critère d'évaluation de l'essai MT103-202 est le taux de réponse de la MRM, soit l'incidence de négativation de la MRM en quatre cycles de traitement par le blinatumomab. Ce taux est de 80 % (16 des 20 patients évaluables; IC à 95 % de 56,3 à 94,3), ce qui est statistiquement significatif par rapport au critère d'évaluation principal préétabli. Les 16 patients ont obtenu une réponse de la MRM après le premier cycle. Les critères d'évaluation secondaires sont la SSR, le temps écoulé avant l'évolution de la MRM et la durée médiane de la réponse de la MRM. La SSR médiane n'a pas été atteinte (IC à 95 % de 12,4 à NE) après un suivi médian à 50,8 mois (> 4 ans). Sept patients (35 %) affichaient une évolution de MRM et le temps écoulé avant l'évolution est de 7,2 mois (IC à 95 % de 3,3 à NE). Les patients chez lesquels on obtenait une réponse de la MRM la durée médiane de la réponse est de 13,0 mois (IC à 95 % de 2,8 à NE).

Dans l'étude Neuf, le critère d'évaluation principal est la description des caractéristiques cliniques et celles du traitement. Les critères d'évaluation secondaires sont la réponse complète de la MRM après deux cycles, en comptant une analyse de plus de la réponse de la MRM après un cycle, ainsi que la survie sans maladie (l'équivalent de la SSR dans les essais BLAST et MT103-202) et la SG.

Dans la population adulte, [REDACTED]

[REDACTED] La survie sans maladie chez l'adulte concorde avec la SSR constatée dans l'essai BLAST. Chez l'enfant, [REDACTED]

[REDACTED] *(Le rapport d'orientation de l'ACMTS a pris en considération certains renseignements cliniques que le promoteur a demandé de tenir confidentiels, en vertu des lignes directrices de divulgation d'information dans le cadre du Programme pancanadien d'examen des anticancéreux de l'ACMTS. Ces renseignements demeureront caviardés jusqu'au 3 mars 2021, à moins que le promoteur n'autorise leur diffusion publique avant.)*

Le Comité s'est penché sur la proportion des patients ayant subi une GCSH après un traitement par le blinatumomab, car la GCSH est une partie importante de la stratégie de traitement chez les patients à risque visant à améliorer les résultats à long terme. Dans l'essai BLAST, 77,6 % des patients ont subi une GCSH; chez 49,1 %, on avait négativé la MRM avant leur GCSH; 16,3 % des patients présentaient une MRM+ persistante après le traitement par le blinatumomab et avant la GCSH; 12,1 % ont connu une récurrence hématologique avant la GCSH. Dans l'essai MT103-202, 42,9 % des patients ont subi une GCSH après un traitement par le blinatumomab; chez 33,3 %, on avait négativé la MRM avant leur GCSH. Dans l'étude Neuf, [REDACTED] des enfants ont subi une GCSH, mais il n'est pas possible de confirmer que leur MRM avait été négativée avant la greffe, étant donné que c'est une étude observationnelle. *(Le rapport d'orientation de l'ACMTS a pris en considération certains renseignements cliniques que le promoteur a demandé de tenir confidentiels, en vertu des lignes directrices de divulgation d'information dans le cadre du Programme pancanadien d'examen des anticancéreux de l'ACMTS. Ces renseignements demeureront caviardés jusqu'au 3 mars 2021, à moins que le promoteur n'autorise leur diffusion publique avant.)* Ces données corroborent l'efficacité du traitement par le blinatumomab avant de passer à la greffe chez l'adulte et l'enfant, compte tenu du taux élevé de greffe après le blinatumomab.

L'interprétation des résultats comme la SSR et la SG est limitée en raison de l'absence de données comparatives directes. Le promoteur a présenté une CIT fondée sur l'analyse des scores de propension pour comparer l'efficacité du blinatumomab, de l'essai BLAST, à celle de l'absence de traitement par le blinatumomab d'une étude de comparaison historique. En fonction de l'analyse des résultats de l'effet moyen du traitement sur les patients traités, les patients traités par le blinatumomab présentaient [REDACTED]

[REDACTED] De même,

les résultats quant à la SG

(Le rapport d'orientation de l'ACMTS a pris en considération certains renseignements cliniques que le promoteur a demandé de tenir confidentiels, en vertu des lignes directrices de divulgation d'information dans le cadre du Programme pancanadien d'examen des anticancéreux de l'ACMTS. Ces renseignements demeureront caviardés jusqu'au 3 mars 2021, à moins que le promoteur n'autorise leur diffusion publique avant.) Le CEEP soulève plusieurs limites à la CIT, notamment la période de l'étude de comparaison historique : plusieurs patients ayant été traités au début des années 2000, les données pourraient ne pas être pertinentes sur le plan clinique ou ne pas correspondre tout à fait à la pratique clinique actuelle. De plus, l'étude de comparaison historique était une étude rétrospective observationnelle, donc pouvait comporter des biais, et il pourrait y avoir des facteurs de confusion non mesurés dont l'analyse ne tiendrait pas compte. Ces limites rendent incertaine l'ampleur du bénéfice clinique indiqué dans la CIT. Cela dit, les résultats de la CIT portent à penser que la SSR et la SG des patients s'améliorent lors du traitement par le blinatumomab par rapport à l'absence de traitement par le blinatumomab.

### Résultats rapportés par les patients : maintien de la QV

Dans l'essai BLAST, les données disponibles quant à la qualité de vie liée à la santé (QVLS) affichent des variations selon le moment d'évaluation comparativement à la valeur de départ, alors que les patients recevaient d'un à quatre cycles de traitement avant de passer au suivi de l'efficacité. La variation moyenne des valeurs du début à la fin de l'étude de base est minime en ce qui concerne la santé générale, le fonctionnement physique, émotionnel et cognitif, l'exercice des rôles, ainsi que les échelles de mesure des symptômes particuliers (fatigue, nausée, vomissement, douleur, dyspnée, insomnie, perte d'appétit, constipation, diarrhée et difficultés financières). Une amélioration de 14,9 points du fonctionnement social a été constatée. Comme seulement 14 patients ou moins ( $\leq 12\%$ ) ont répondu au questionnaire EQ-5D lors de la première visite de suivi et par la suite, l'interprétation de tout changement pertinent sur le plan clinique dans la QVLS fondée sur les réponses au questionnaire EQ-5D n'est pas concluante. Dans l'essai MT103-202 et l'étude Neuf, il n'y a pas eu de collecte de données liées à la QVLS.

### Limites : absence de données de comparaison; biais relatifs au plan de l'étude; manque de données chez l'enfant; taux de réponse de la MRM en tant que critère d'évaluation de l'efficacité; analyses statistiques; contribution à l'incertitude dans les résultats rapportés

Les trois études manquent de données comparatives : les essais BLAST et MT103-202 ne comptent chacun qu'un groupe alors que l'étude Neuf est observationnelle. Le promoteur a soumis une CIT comportant de nombreuses limites; par conséquent, il n'est pas possible de tirer des conclusions définitives au sujet de l'ampleur du bénéfice clinique. Comme les essais BLAST et MT103-202 sont ouverts, ils peuvent comporter des biais de sélection des patients, d'exécution, de déclaration et de détection, qui contribuent tous à l'incertitude des résultats.

Les données présentées chez l'enfant proviennent toutes de l'étude Neuf et se limitent aux données sur l'efficacité chez un petit nombre de patients. L'incertitude prévaut quant à l'exhaustivité, à la fiabilité, à la validité et à la qualité des données. De plus, comme l'étude est observationnelle et rétrospective et que la population de patients semble hétérogène, les résultats rapportés sont incertains. Aucune donnée d'innocuité ne porte précisément sur l'indication examinée chez l'enfant; il a donc fallu inclure d'autres données. Le CEEP s'est penché sur la possibilité de transposer les résultats chez les adultes des essais BLAST et MT103-202 aux enfants.

Des données probantes limitées portent sur le taux de réponse de la MRM, un critère de substitution aux critères établis comme la SG et la SSR chez les patients atteints de LLA. Bien que la MRM+ à la fin d'une chimiothérapie d'induction soit un indicateur pronostique de risque de récurrence, il n'est pas établi que l'utilisation de traitements visant à négativer la MRM entraîne directement un bénéfice clinique, soit qu'il y ait corrélation avec les critères établis. Cela contribue donc à l'incertitude quant à l'efficacité du blinatumomab.

Les limites concernant les analyses statistiques de l'essai BLAST comprennent l'utilisation d'analyse de certains ensembles plutôt que l'analyse de l'ensemble intégral, qui serait plus semblable à une population en intention de traiter d'un essai à groupe unique. La SSR est calculée à partir du début du traitement par le blinatumomab plutôt que du moment où le patient est en RC, jusqu'à une récurrence, et le temps écoulé depuis le dernier traitement antileucémique oscille entre un mois et 4,5 ans. Les patients qui passent le plus de temps en RC pourraient avoir amplifié le bénéfice lié à la SSR, car ils auraient un pronostic favorable. Les résultats comprenant la censure pour la GCSH ou le traitement après le blinatumomab sont limités en raison d'une importante censure et donc de l'incertitude des résultats rapportés qui en découle.

## Innocuité : effets toxiques gérables, mais non négligeables

Une analyse d'innocuité a été effectuée sur des données groupées (N = 137) de tous les patients ayant reçu du blinatumomab en perfusion dans l'essai BLAST (n = 116) ou l'essai MT103-202 (n = 21). Tous les patients ont connu un EI, tous grades confondus, dont 97,1 % ont été associés au traitement. Des patients, 64,2 % ont connu des EI de grade  $\geq 3$ . Les EI les plus courants, tous grades confondus, sont la pyrexie (90,5 %), les céphalées (39,4 %) et les tremblements (29,2 %). Les EI de grade  $\geq 3$  les plus courants sont la neutropénie (13,1 %), la leucopénie (7,3 %), la lymphopénie (6,6 %), la pyrexie (6,6 %), l'élévation de la concentration d'alanine aminotransférase (5,1 %) et la thrombocytopénie (4,4 %). Des événements indésirables graves (EIG) sont survenus chez 83 patients (60,6 %). Les EIG sont notamment la pyrexie (12,4 %) et les tremblements (5,8 %). Les EI d'intérêt clinique comprennent les EI neurologiques, qui touchent 71,5 % des patients, dont 22,6 % sont graves et 16,1 % sont de grade trois ou plus. La plupart des événements neurologiques se sont résorbés. En tout, 2,9 % des patients ont eu le SLC; deux patients ont eu un SLC de grade 3, mais aucun de grade 4 ou 5. Des patients, 16,6 % ont cessé pour de bon le traitement par le blinatumomab en raison d'EI. Les EI les plus souvent déclarés ayant entraîné l'arrêt du traitement sont les troubles du système nerveux (9,5 %). Deux EI mortels (1,5 %) sont survenus.

## Besoin et fardeau de la maladie : besoin d'options de traitement pour les patients avec MRM

La LLA n'est pas courante au Canada, ce qui empêche d'effectuer des essais comparatifs randomisés puissants de nouvelles approches thérapeutiques. Les praticiens doivent s'appuyer sur des études de phase II comme l'essai BLAST pour tirer de l'information sur de nouvelles stratégies de traitement, en particulier en cas de LLA réfractaire, lorsque les comparaisons avec répartition aléatoire sont difficiles ou complexes à mettre en œuvre. Chez environ un tiers des patients atteints de LLA-B en RC, on détecte une certaine MRM malgré un traitement énergique et l'intensification des stratégies de traitement. La MRM détectée est généralement considérée comme étant l'un des plus importants indicateurs prévisionnels indépendants de récurrence ultérieure. Les patients présentent alors un risque très élevé de récurrence ou d'évolution malgré le recours à une chimiothérapie systémique ultérieure. Les options de traitement actuelles sont la GCSH et l'observation; cependant, les patients avec MRM+ avant la GCSH ont de moins bons résultats que ceux avec MRM- avant la GCSH.

Le CEEP a déjà examiné le blinatumomab dans le traitement de la LLA-B Ph-réfractaire ou récidivante et a recommandé son remboursement. Par conséquent, le personnel des centres de traitement connaît bien ce médicament. En cas de MRM+ après une RC obtenue par chimiothérapie usuelle, le blinatumomab pourrait être efficace pour parvenir à une rémission moléculaire complète chez un groupe de patients à risque élevé.

## Observations de cliniciens inscrits : les cliniciens appuient le remboursement du blinatumomab chez l'adulte et l'enfant

En tout, neuf cliniciens inscrits ont présenté des observations : un groupe, le POGO, et huit oncologues d'Ontario (quatre, dont un oncologue pédiatre), d'Alberta (deux), de Colombie-Britannique (un) et de Nouvelle-Écosse (un). En général, les cliniciens s'entendent sur le remboursement souhaitable du blinatumomab chez l'adulte et l'enfant. Ils soulignent qu'on peut extrapoler les données sur les adultes et les appliquer aux enfants et que les données probantes portant sur la LLA-B réfractaire ou récidivante vont dans le sens de l'indication visée par l'examen.

Les cliniciens avancent que le blinatumomab peut être utilisé chez les patients avec atteinte du système nerveux central (SNC) ou ayant une récurrence avec atteinte du SNC, mais pas chez les patients atteints d'une maladie évolutive du SNC. De plus, le blinatumomab pourrait être utilisé chez les patients atteints de LLA, Ph+, mais les cliniciens ne recommandent pas d'y avoir recours chez les patients avec MRM- ou ceux dont on ignore si la MRM est détectable. Chez les patients avec MRM+ en rémission hématologique complète ou ceux en observation, la plupart des cliniciens estiment raisonnable d'entreprendre un traitement par le blinatumomab dans les deux semaines après avoir détecté une MRM; d'autres cliniciens suggèrent plutôt de traiter dans les trois ou quatre mois. Cela dit, tous s'entendent pour dire que les patients connaissent un taux élevé de récurrence et qu'il est préférable de ne pas trop attendre pour entreprendre un traitement par le blinatumomab. Les contraindications répertoriées du blinatumomab sont : CD19-, de graves anomalies biochimiques, une infection grave non maîtrisée, une grossesse, des complications neurologiques graves ou toute autre contraindication indiquée par le fabricant.

Chez l'enfant, les cliniciens reconnaissent que les choix de traitement sont limités et que le pronostic des patients dont la MRM demeure détectable après trois cycles de chimiothérapie est mauvais. Actuellement, le traitement de référence chez ces patients pose un important risque d'effets toxiques et il est habituellement constitué de chimiothérapie cytotoxique intensive visant à négativer la MRM. Les patients chez qui l'on parvient à négativer la MRM peuvent recevoir une GCSH. Cependant, chez les patients avec MRM+ à la fin de la chimiothérapie d'induction, le risque d'échec du traitement est élevé si la chimiothérapie se poursuit. Un clinicien



s'appuie sur une étude pour avancer que la GCSH pourrait n'être associée à aucun bénéfice clinique important chez les enfants avec MRM+. Les cliniciens pédiatres voient bien que les données liées à l'usage du blinatumomab chez l'enfant dans le cadre de l'indication visée sont déficientes, mais ils sont d'avis que les résultats de l'essai BLAST chez l'adulte peut être généralisés à la population d'enfant. L'essai COG AALL1331 ne correspond pas directement à l'indication à l'étude. Cependant, chez les enfants atteints de LLA-B réfractaire ou récidivante, les cliniciens recommandent d'entreprendre rapidement le traitement par le blinatumomab, conformément à l'essai COG AALL1331, après un cycle de chimiothérapie d'induction plutôt qu'après trois cycles comme dans l'essai BLAST, afin de tirer le maximum d'efficacité du traitement et d'en réduire les effets toxiques au minimum. Enfin, certains cliniciens appuient un recours au blinatumomab en cas de LLA récidivante, sans égard à la MRM.

## Valeurs et attentes des patients

### Expérience des patients atteints de LLA : traitements actuels associés à des effets secondaires physiques et émotionnels difficiles à tolérer; incidence importante sur la QV

Un exposé d'observations de patients au sujet du blinatumomab portant principalement sur les enfants atteints de LLA a été présenté conjointement par les groupes suivants : Ac2orn, SLLC, OPACC et Helena's Hope. Aucun patient ou groupe de patients n'a présenté d'observations au sujet de la population adulte. Les symptômes les plus fréquemment observés pour lesquels les patients ont déclaré avoir d'importantes ou de très importantes répercussions sur leur QV sont la fatigue, la douleur et la perte d'appétit ou perte de poids. Les patients indiquent que les chimiothérapies qu'ils ont reçues étaient « extrêmement difficiles », entraînaient des effets secondaires difficilement tolérables et avaient de lourdes conséquences sur leur QV. Les effets secondaires courants des traitements de première intention actuels sont la neutropénie, la perte de cheveux, les nausées, les vomissements et la perte de mobilité. Outre les effets secondaires physiques, les traitements habituels de première intention de la LLA chez les enfants entraînent aussi de l'anxiété, des sautes d'humeur, un développement psychologique freiné et des retards d'apprentissage et du développement social.

### Valeurs, expérience ou attentes des patients au sujet du traitement : expérience positive du traitement par le blinatumomab; les patients privilégient une prise en charge améliorée de la maladie et une réduction des effets secondaires, pour une amélioration de la QV

Cinq répondants indiquent avoir l'expérience du blinatumomab. En général, les répondants décrivent favorablement leur expérience du traitement par le blinatumomab. Les effets secondaires indiqués sont soit légers ou maîtrisables, et sont rares comparativement à la chimiothérapie. Les effets secondaires les plus fréquemment décrits sont la fièvre et la faible numération des plaquettes, de globules rouges et de globules blancs. Les répondants signalent une amélioration de la QV lors du traitement par le blinatumomab, comparativement aux traitements classiques. En général, les patients accordent de l'importance aux traitements qui entraîne une amélioration de la prise en charge de leur maladie tout en ayant moins d'effets secondaires et une meilleure QV. Ils privilégient aussi les choix de traitements qui ciblent la maladie sans poser de risque de détérioration à long terme, et que leur médecin recommande.

## ÉVALUATION ÉCONOMIQUE

Le blinatumomab est offert en flacon de 38,5 µg de poudre lyophilisée pour préparer une solution pour perfusion. La dose recommandée de blinatumomab est de 28 µg par jour. Le blinatumomab est administré par perfusion intraveineuse continue à débit constant à l'aide d'une pompe à perfusion pendant 28 jours, suivi d'une pause de deux semaines. Les patients peuvent recevoir un cycle de traitement d'induction suivi de trois cycles supplémentaires de traitement de consolidation. Au prix suggéré par le promoteur de 2 978,26 \$ par flacon, le coût d'acquisition du médicament pour quatre cycles de traitement est de 333 565 \$ par patient (83 391 \$ par cycle par patient).

Le promoteur présente une analyse coût-utilité comparative du blinatumomab et du traitement de référence de la LLA-B Ph- chez l'adulte (de  $\geq 18$  ans) avec MRM+. La population du modèle est composée d'adultes en première rémission hématologique complète; elle est donc réduite par rapport à la population de l'indication de Santé Canada pour l'usage du blinatumomab, compte tenu de l'exclusion des enfants et des adultes en deuxième rémission hématologique complète. La structure du modèle comprend un arbre décisionnel indiquant l'état relatif à la MRM (MRM+ ou MRM-) après un traitement par le blinatumomab ou le TR. En fonction de l'arbre décisionnel, 82 % des patients qui ont reçu du blinatumomab et 8 % de ceux qui ont reçu le TR sont parvenus à une MRM- à la semaine six, comme le révèlent l'essai BLAST et l'avis d'experts, respectivement. Si les patients ont une MRM-, ils sont inscrits dans le modèle semi-Markov pour la MRM-. Si les patients ont une MRM+, ils sont alors inscrits dans le modèle semi-Markov pour la MRM+. Les structures des deux modèles sont identiques, mais la probabilité pour les patients de passer d'un état à l'autre dépend leur MRM. Les patients ne peuvent pas passer du modèle de la MRM- à celui de la MRM+ ou vice-versa. Les deux modèles semi-Markov représentent le passage de l'un à l'autre de cinq états de santé : première RC avant la GCSH; survie sans récidive après



une GCSH; traitement par l'inotuzumab après une récurrence; chimiothérapie classique après une récurrence; décès. Les paramètres du modèle sont principalement dérivés de l'essai BLAST, de l'essai TOWER et d'une étude de cohorte historique effectuée il y a 20 ans.

Voici les aspects qui, de l'avis de l'ACMTS, constituent les principales limites de l'analyse économique du promoteur :

- La population du modèle est limitée aux adultes en première RC et ne tient pas compte de l'indication de Santé Canada chez l'enfant atteint de LLA-B Ph- avec MRM+ ou chez l'adulte en deuxième RC. Une analyse de scénario a été menée pour évaluer le rapport cout/efficacité du blinatumomab dans le traitement de la LLA-B Ph- chez l'enfant avec MRM+; or, cette analyse est fondée entièrement sur des données chez des adultes et est donc inappropriée. Chez l'enfant et chez l'adulte en deuxième RC, le rapport cout/efficacité du blinatumomab comparativement au TR demeure incertain.
- L'incidence de certaines incertitudes structurelles du modèle semi-Markov n'a pas pu être étudiée. Le modèle ne fait de lien explicite qu'avec la GCSH pour soigner les patients ayant reçu une GCSH avant une récurrence; il ne tient pas compte des effets sur les patients en récurrence.
- Le nombre de jours d'hospitalisation pour le traitement par le blinatumomab et le nombre de jours d'hospitalisation dans l'état précédant une récurrence ne reflète pas la pratique clinique au Canada. Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS dans le cadre de cet examen s'attendaient à observer des fréquences plus élevées pour tous les cycles de traitement et plus faibles dans l'état de santé précédant une récurrence.
- Les données de 20 ans utilisées pour les paramètres liés à la GCSH (p. ex. l'admissibilité des patients à la GCSH, l'accès à la GCSH, les décisions cliniques menant à une GCSH en fonction des pratiques cliniques existantes) ne correspondent probablement pas à la pratique actuelle, et rendent très incertain le temps écoulé avant la GCSH dans le modèle du TR.
- La distribution des patients atteints de LLA récidivante ayant reçu des polychimiothérapies classiques comparativement à ceux ayant reçu un traitement approuvé récemment, l'inotuzumab ozogamicine, était peu plausible sur le plan clinique.

L'ACMTS a effectué une nouvelle analyse pour pallier les limites relatives à l'application des jours d'hospitalisation, du temps écoulé avant le traitement par la GCSH pour ce qui est du TR en comparaison et de la distribution des traitements chez tous les patients ayant eu une récurrence. En fonction de la nouvelle analyse de l'ACMTS chez un sous-groupe de l'indication de Santé Canada (les adultes en première RC), le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) du blinatumomab comparativement au TR a été estimé à 118 234 \$ par année de vie ajustée en fonction de la qualité gagnée. Ces résultats reposent sur des données appariées d'il y a 20 ans au sujet du risque de récurrence pour le TR comparateur. L'utilisation de ces données mène probablement à sous-estimer l'efficacité des chimiothérapies actuelles qui sont maintenant le TR et fait persister une grande incertitude dans les analyses exploratoires de l'ACMTS. Par conséquent, le RCED présenté constitue probablement une sous-estimation du RCED réel du blinatumomab comparativement au TR. D'autres analyses de scénario et analyses exploratoires effectuées ont mis en lumière l'incertitude associée à l'utilisation de données datant de 20 ans pour le risque de récurrence du TR comparateur.

Les résultats de la nouvelle analyse de l'ACMTS se limitent aux adultes en première RC. L'ACMTS n'a pas pu évaluer le rapport cout/efficacité du blinatumomab par rapport au TR quant à l'indication complète de Santé Canada. Ainsi, le rapport cout/efficacité du blinatumomab est inconnu dans le traitement de la LLA-B Ph- chez les enfants avec MRM+ en première ou deuxième RC et chez les adultes avec MRM+ en deuxième RC.

## FAISABILITÉ DE L'ADOPTION

**Aspects à prendre en considération dans la mise en œuvre et impact budgétaire : l'AIB présentée est sous-estimée**

Les facteurs qui influent le plus sur l'impact budgétaire estimé sont le cout d'acquisition du médicament, les patients admissibles, le cout des médicaments administrés après une récurrence et la part de marché. En raison des données de survie utilisées pour évaluer la proportion des patients en récurrence après un an, une forte incertitude plane sur le cout des médicaments administrés après une récurrence. De même, le blinatumomab pourrait occuper une plus grande part de marché, ce qui augmenterait l'impact budgétaire, comme une nouvelle analyse du GOE l'estime. Le cout des tests de recherche d'une MRM, non inclus dans l'AIB, a été dans la nouvelle analyse du GOE. L'incidence du cout des tests de MRM a contribué à 0,4 % de l'impact budgétaire. L'AIB estimée par le promoteur est donc probablement inférieure à ce qu'elle devrait être et l'estimation du GOE serait plus exacte. Les autorités sanitaires devraient envisager de négocier des ententes de prix ou des structures de couts afin d'améliorer l'abordabilité du médicament.

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

## Au sujet de la recommandation

### Le CEEP d'experts en examen du PPEA

Le CEEP 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 CEEP et leur fonction :

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

Tous les membres ont participé aux délibérations et au vote sur la recommandation initiale, à l'exception de la personne suivante :

- La D<sup>re</sup> Maureen Trudeau, qui n'a pas voté en raison de sa fonction de présidente du CEEP.

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

- La D<sup>re</sup> Maureen Trudeau, qui n'a pas voté en raison de sa fonction de présidente du CEEP.
- W. Dominika Wranik, qui n'était pas présente à la réunion

### Conflits d'intérêts

Tous les membres du CEEP 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 sur le 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 blinatumomab dans le traitement de la LLA, un membre a déclaré être en conflit d'intérêts réel, potentiel ou apparent et, conformément aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts dans le cadre du PPEA, aucun membre n'a été exclu du vote. Il en allait de même pour l'examen dans le cadre des délibérations sur la recommandation finale.

### 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. Amgen Canada, en sa qualité de propriétaire principal des données, n'a pas consenti à la divulgation de certains renseignements cliniques; en conséquence, ces renseignements ont été caviardés 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

L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques 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. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS — l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé — n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires ni de tout fournisseur d'information tiers.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la Loi sur le droit d'auteur du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

**Caviardage :** À la demande du promoteur, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux lignes directrices de divulgation d'information dans le cadre du PPEA.

**L'ACMTS :** L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

**Financement :** L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

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

Question du GCP	Recommandation du CEEP
<b>Population de patients admissibles</b>	
<p>Le GCP souhaite savoir si l'admissibilité au traitement par le blinatumomab peut être étendue aux cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• les patients ayant des antécédents d'atteinte du SNC ou en récidive avec atteinte du SNC;</li> <li>• les patients en rémission hématologique complète avec MRM- ou MRM+; le cas échéant, le GCP se demande quels patients (tous ou ceux qui présentent un risque élevé);</li> <li>• les patients Ph+.</li> </ul> <p>Le GCP remarque que les patients ayant reçu au moins trois cycles de chimiothérapie intensive avant le début du traitement par le blinatumomab sont admissibles. Quel est le plus petit nombre de cycles de chimiothérapie intensive avant le début du traitement par le blinatumomab après lequel la MRM est mesurée?</p> <p>Le GCP cherche à savoir s'il y a un sous-groupe de patients (p. ex. en fonction d'une valeur de référence de la MRM) qui devrait tirer le plus de bénéfices du blinatumomab, et si le traitement devrait se limiter aux patients de ce sous-groupe.</p> <p>Le GCP remarque que la prévalence de patients avec MRM+ en rémission hématologique complète ou en observation devrait être exprimée en fonction d'un intervalle de temps limité. Quel est l'intervalle de temps après la RC où entreprendre le traitement par le blinatumomab?</p> <p>Le GCP note qu'il y a possibilité d'étendre l'indication de l'usage du blinatumomab en entretien ou en traitement de consolidation chez les patients atteints de LLA-B avec MRM-.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L'essai BLAST exclut les patients ayant des antécédents d'atteinte ou une atteinte actuelle du SNC. On pourrait constater un bénéfice chez les patients de cette population, mais davantage de surveillance est nécessaire, car une atteinte du SNC pourrait exacerber les effets toxiques associés au blinatumomab.</li> <li>• Il n'y a pas de données probantes qui permettent d'extrapoler les résultats des études comprises aux populations avec MRM- ou dont la MRM est inconnue en fonction des données présentées. Chez l'enfant, les groupes de patients et de cliniciens appuient fermement le traitement par le blinatumomab de la LLA-B chez les patients avec MRM- présentant un risque élevé, et soulignent le bénéfice clinique et la réduction des effets toxiques chez les enfants avec MRM+ ou MRM- en première récidive. C'est un besoin non comblé de ce petit nombre de patients. Les autorités devraient, dès qu'il y aura davantage de données probantes, envisager d'offrir des mécanismes d'accès aux enfants atteints de LLA-B avec MRM- en première récidive présentant un risque élevé, après un traitement de réinduction.</li> <li>• Seuls cinq patients Ph+, inclus dans l'essai BLAST, étaient compris dans l'analyse du critère d'évaluation principal (taux de réponse complète de la MRM), mais exclus de l'analyse des critères d'évaluation secondaires (soit la SSR). Compte tenu du petit nombre de patients et des autres choix de traitements offerts aux patients Ph+, le CEEP conclut que les patients Ph+ ne seraient pas admissibles au traitement par le blinatumomab.</li> </ul> <p>À l'instar du GOC, le CEEP convient que le plus petit nombre de cycles de chimiothérapie intensive pour parvenir à une RC devrait être de trois; le CEEP précise que le minimum serait de trois cycles à visée curative au cours du traitement de la LLA-B.</p> <p>À l'instar du GOC, le CEEP convient qu'il n'y a pas de sous-groupe particulier, selon les données des essais, qui tireraient le plus grand bénéfice.</p> <p>Le CEEP remarque que, dans l'essai BLAST, la détection de la MRM doit se faire au moins deux semaines après la dernière dose de traitement systémique. L'intervalle de temps médian entre le dernier traitement antileucémique et le début du traitement par le blinatumomab est de 2,1 mois; l'intervalle s'étend de 1 à 55 mois. Le CEEP est d'accord avec le GOC à savoir que le traitement par le blinatumomab devrait commencer dès que les tests d'un patient révèlent une MRM+ après au moins trois cycles de chimiothérapie intensive, en fonction de l'évaluation du médecin traitant.</p> <p>À l'instar du GOC, le CEEP convient qu'aucune donnée n'appuie le recours au blinatumomab en entretien, et que le traitement continu par le blinatumomab ne doit pas être envisagé.</p>

Question du GCP	Recommandation du CEEP
<b>Mise en œuvre</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Le GCP souhaite obtenir de l'information sur l'usage de la posologie basée sur le poids jusqu'à une dose prédéterminée (p. ex. pour les patients de 45 kg ou plus).</li> <li>Le GCP cherche à savoir si d'autres traitements par le blinatumomab sont à envisager chez les patients dont l'état n'a pas évolué après quatre cycles de blinatumomab, mais ne recevront pas de GCSH allogénique.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>À l'instar du GOC, le CEEP convient que la posologie doit respecter la monographie du produit de Santé Canada, soit une dose prédéterminée chez les patients de 45 kg ou plus, et de la posologie basée sur le poids chez les patients de moins de 45 kg.</li> <li>À l'instar du GOC, le CEEP convient qu'il n'y a pas de données qui appuient la poursuite du traitement par le blinatumomab après quatre cycles de traitement.</li> </ul>
<b>Ordre et priorité des traitements</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Le GCP cherche à savoir si les patients qui reçoivent du blinatumomab pour traiter leur MRM+, suivi d'une GCSH allogénique, sont admissibles à un autre traitement par le blinatumomab en cas de récurrence après la GCSH allogénique. Si un autre traitement est approprié, quel serait l'intervalle de temps approprié entre le traitement initial et le nouveau traitement en contexte de LLA réfractaire ou récidivante?</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>À l'instar du GOC, le CEEP convient qu'un autre traitement chez les adultes ne doit pas être permis en raison du manque de données qui appuient cette pratique. De même, les enfants ne doivent pas non plus recevoir d'autres traitements.</li> </ul>
<b>Test diagnostique compagnon</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Le GCP cherche à déterminer la proportion de patients atteints de LLA avec MRM+, donc admissibles au traitement par le blinatumomab.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Les tests de recherche de MRM varient d'une région à l'autre chez les patients atteints de LLA-B Ph-. Là où il n'y a pas de tests de recherche de MRM offerts, il faudrait commencer à en effectuer.</li> <li>À l'instar du GOC, le CEEP convient que la proportion de patients qui parvient à une première RC est élevée, jusqu'à 91 %, et qu'il faut effectuer des tests de recherche de MRM chez tous ces patients. Un tiers d'entre eux, avec MRM+, seraient admissibles au traitement par le blinatumomab. D'autres patients en deuxième RC ainsi que des patients déjà en première ou deuxième RC seraient admissibles aux tests de recherche de MRM et, parmi eux, il y aurait des patients admissibles au traitement par le blinatumomab.</li> </ul>

- = négatif; + = positif; CEEP = Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS; GCP = Groupe consultatif provincial; GCSH = greffe de cellules souches hématopoïétiques; GOC = groupe d'orientation clinique; LLA-B = leucémie lymphoblastique aigüe (LLA) à précurseurs de cellules B; Ph = chromosome Philadelphie; MRM = maladie résiduelle minimale; RC = rémission complète; SNC = système nerveux central; SSR = survie sans récurrence