

## COMITÉ D'EXPERTS EN EXAMEN DU PPEA (CEEP)

### Recommandation finale au sujet du glasdégib (Daurismo) dans le traitement de la leucémie aigüe myéloblastique

<b>Médicament</b>	glasdégib (Daurismo)
<b>Critère de remboursement demandé</b>	En combinaison avec la cytarabine à faible dose dans le traitement de la leucémie aigüe myéloblastique nouvellement diagnostiquée chez l'adulte n'ayant jamais été traité, âgé de 75 ans ou plus ou inadmissible à une chimiothérapie d'induction intensive.
<b>Demandeur</b>	Pfizer Canada
<b>Fabricant</b>	Pfizer Canada
<b>Date de l'avis de conformité</b>	Le 28 avril 2020
<b>Date de présentation de la demande</b>	Le 6 mai 2020
<b>Parution de la recommandation initiale</b>	Le 29 octobre 2020
<b>Parution de la recommandation finale</b>	Le 8 janvier 2021

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>	Le glasdégib coute 286,41 \$ le comprimé de 25 mg et 572,82 \$ le comprimé de 100 mg. À la posologie recommandée de 100 mg par voie orale une fois par jour, les jours 1 à 28 d'un cycle de 28 jours, le glasdégib coute 16 039,00 \$ par cycle. Le glasdégib en combinaison avec la cytarabine à faible dose coute 16 143,00 \$ par cycle de 28 jours.

<p><b>Recommandation du CEEP</b></p> <p><input type="checkbox"/> Rembourser</p> <p><input type="checkbox"/> Rembourser sous réserve de critères cliniques ou de conditions*</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Ne pas rembourser</p> <p>* Si les conditions ne sont pas respectées, le CEEP recommande alors de ne pas rembourser le médicament.</p>	<p>Le CEEP ne recommande pas le remboursement du glasdégib en combinaison avec la cytarabine à faible dose (LDAC, de l'anglais <i>low dose ara-c</i>) dans le traitement de la leucémie aigüe myéloblastique (LAM) nouvellement diagnostiquée chez l'adulte n'ayant jamais été traité, âgé de 75 ans ou inadmissible à une chimiothérapie d'induction intensive.</p> <p>Le CEEP formule cette recommandation, car, à la lumière des données probantes présentées tirées de l'essai BRIGHT 1003, il est incertain de l'ampleur du bénéfice clinique du glasdégib en combinaison avec la LDAC comparativement à celui de la LDAC seule chez les adultes atteints de LAM nouvellement diagnostiquée et n'ayant jamais été traités, âgés de 75 ans ou plus ou inadmissible à une chimiothérapie d'induction intensive. Le glasdégib en combinaison avec la LDAC exerce une certaine activité antitumorale, mais l'ampleur du bénéfice du glasdégib en combinaison avec la LDAC comparativement à celui de la LDAC seule eu égard à la survie globale (SG) demeure éminemment incertaine, compte tenu des limites des données probantes, issues d'un essai clinique de phase II. Bien que l'essai montre des effets toxiques maîtrisables du glasdégib en combinaison avec la LDAC, il manque de données sur la qualité de vie (QV). Étant donné l'absence de données comparatives directes ou indirectes solides, le CEEP ne peut parvenir à une conclusion quant à l'innocuité et à l'efficacité relatives du glasdégib en combinaison avec la LDAC comparativement à l'azacitidine, une autre option de traitement pertinente. En raison de l'accessibilité de l'azacitidine et des limites des données probantes présentées, le CEEP n'est pas certain que le glasdégib en combinaison avec la LDAC vient combler un besoin, même s'il reconnaît qu'il constitue une option de traitement de plus, à domicile, en particulier chez les patients habitant en région rurale ou éloignée.</p> <p>Le CEEP conclut également que le glasdégib en combinaison avec la LDAC correspond aux valeurs des patients en ce qu'il offre une autre option de traitement avec activité antitumorale, ses effets toxiques sont maîtrisables, il permet les soins à domicile, les patients y sont admissibles sans restriction d'âge. Comme il n'a pas été mesuré dans l'essai, l'effet du glasdégib en combinaison avec la LDAC sur la QV demeure inconnu.</p> <p>Enfin, d'après l'analyse économique du promoteur, au prix indiqué, le glasdégib en combinaison avec la LDAC n'est pas un traitement rentable comparativement à la LDAC seule. L'ACMTS n'est pas en mesure de se prononcer sur le rapport cout/efficacité du glasdégib en combinaison avec la LDAC comparativement à l'azacitidine, un comparateur pertinent, en raison des limites de la comparaison de traitements indirecte (CTI) présentée par le promoteur. Ainsi, une réduction du prix du glasdégib serait requise afin qu'il soit considéré comme rentable en combinaison avec la LDAC comparativement à la LDAC seule. L'impact budgétaire est sensible au recours attendu au glasdégib en combinaison avec la LDAC et il est probable que le promoteur l'ait surestimé dans son scénario de référence.</p>
--	--

**Prochaines étapes possibles pour les parties prenantes****Possibilité de présenter une nouvelle demande d'examen**

Le CEEP estime qu'il est possible de mener un essai clinique randomisé (ECR) de phase III auprès de la population de patients pour laquelle un remboursement est demandé.

Le promoteur pourrait présenter une autre demande reposant sur de nouvelles données comparant le glasdegib en combinaison avec la LDAC aux traitements actuellement offerts au Canada chez les adultes atteints de LAM nouvellement diagnostiquée, n'ayant jamais été traités et inadmissibles à une chimiothérapie d'induction intensive, notamment des patients de 75 ans ou plus, si cette demande contenait des données comparatives plus solides portant sur des aspects de l'efficacité importants dans la prise de décision, comme la SG, la survie sans progression (SSP) et la QV.

## 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 LAM est la forme la plus courante de leucémie aigüe chez l'adulte. En 2017, on a rapporté 1 509 nouveaux cas de LAM et 1 184 décès associés au Canada. L'incidence de la LAM augmente avec l'âge, environ un quart des diagnostics étant posés chez des personnes de plus de 75 ans. L'âge médian au moment du diagnostic est de 66 ans. Il n'y a pas de consensus concernant la prise en charge optimale de la LAM chez les patients âgés inadmissibles à une chimiothérapie intensive en raison de leur âge ou de leur fragilité; par conséquent, le choix du meilleur traitement chez chaque patient varie d'un clinicien à l'autre. Les options de traitement actuellement offertes au Canada sont l'azacitidine (le traitement le plus courant), la LDAC, le traitement symptomatique optimal et la participation à des essais cliniques. Avec les options actuelles, on s'attend à ce qu'environ 20 % des patients âgés de plus de 60 ans survivent deux ans. À l'instar du groupe d'orientation clinique (GOC) de l'ACMTS et des cliniciens inscrits, le CEEP estime qu'il existe toujours un besoin non comblé de traitements efficaces dont les effets toxiques sont maîtrisables, qui prolongent la rémission, préviennent la récurrence et prolongent la survie. Après réexamen de la recommandation initiale, le CEEP partage l'opinion des cliniciens et du GOC selon laquelle l'azacitidine, bien qu'elle soit offerte, n'est pas pleinement accessible en région rurale ou éloignée et n'est pas autorisée pour toutes les indications. De plus, son administration peut poser des difficultés dans cette population cible. Par conséquent, un traitement efficace administré par voie orale serait souhaitable dans ce contexte. Il y a effectivement un besoin à combler pour ce qui est des options de traitement destinées à cette population de patients, en particulier les patients âgés et frêles et ceux qui, pour des motifs géographiques ou économiques, pourraient avoir du mal à accéder aux options actuellement offertes.

Le CEEP examine les résultats d'un essai clinique randomisé (ECR) multinational de phases Ib et II à devis ouvert (BRIGHT 1003) portant sur le glasdegib en combinaison avec la LDAC comme traitement de la LAM nouvellement diagnostiquée chez les adultes jamais traités. Dans sa phase II, l'essai évalue l'efficacité et l'innocuité du glasdegib en combinaison avec la LDAC comparativement à la LDAC seule chez des patients inadmissibles à une chimiothérapie intensive (groupe A), et du glasdegib en combinaison avec la cytarabine et la daunorubicine chez des patients admissibles à une chimiothérapie intensive (groupe C). Le CEEP examine seulement le corpus de données probantes du groupe A; la population des patients du groupe C déborde du cadre de la présente analyse, car elle n'est pas visée dans la demande de remboursement. Bien que les résultats portant sur la SG, le critère d'évaluation principal de l'essai, sont statistiquement favorables au glasdegib en combinaison avec la LDAC comparativement à la LDAC seule, cet essai de phase II comporte de nombreuses limites, qui entraînent une incertitude considérable au sujet de l'ampleur du bénéfice relatif à la SG. En particulier, il se pourrait que l'effet thérapeutique estimatif observée dans l'échantillon de petite taille de l'essai BRIGHT 1003 ne soit pas reproductible dans un échantillon plus grand, ou qu'il ne soit pas généralisable à la population cible dans la pratique clinique en conditions réelles. De plus, l'application de traitements subséquents après la progression, plus importante dans le groupe du glasdegib en combinaison avec la LDAC que dans le groupe de la LDAC, pourrait avoir faussé les résultats relatifs à la SG. Les résultats concernant le critère d'évaluation secondaire, la rémission complète (RC), les analyses par sous-groupes et les analyses aux dates mises à jour de fin de collecte de données pourraient entraîner des faux positifs en raison des tests multiples, pour lesquels il n'y a pas eu de correction. En utilisant un seuil de signification unilatéral de 0,10 et des intervalles de confiance (IC) prédéterminés à 80 %, les chercheurs étaient disposés à accepter un taux de faux positifs plutôt élevé pour le critère d'évaluation principal, la SG. Enfin, le Comité rappelle que les essais de phase II servent principalement à formuler des hypothèses et ont pour objectif de déterminer si les résultats sont suffisamment prometteurs pour passer à l'étape ultérieure d'un essai de confirmation de phase III. Il souligne qu'il est possible de réaliser un ECR de phase III et que plusieurs ECR de phase III sont d'ailleurs en cours dans ce contexte.

Le CEEP, en reconsidérant la recommandation initiale, tient compte des commentaires transmis par le promoteur, les cliniciens inscrits et le groupe de défense des intérêts des patients voulant que l'ampleur générale du bénéfice associé à la SG démontrée dans l'essai BRIGHT 1003 soit d'importance clinique. Après une discussion animée, le Comité conclut que, bien que l'ampleur du bénéfice associé à la SG observée avec le glasdegib comparativement à la LDAC seule est importante, la robustesse des données demeure une source de préoccupation en raison des limites de l'essai de phase II BRIGHT 1003. Le CEEP se penche aussi sur les commentaires du promoteur, qui avance que les résultats de l'analyse primaire de l'essai BRIGHT 1003 auraient pu servir de résultats d'analyse intermédiaire d'un éventuel essai de phase III. Le Comité rappelle que les essais de phase II visent principalement à répertorier les paramètres d'innocuité et à déterminer si l'effet estimé d'un nouveau médicament est assez important pour justifier la réalisation d'essais de confirmation de phase III. Il est faisable ici d'effectuer un ECR de phase III (p. ex. VIALE-A) où le médicament à l'étude est comparé au traitement de référence chez la population cible. De plus, des données cliniques provenant d'ECR sont nécessaires pour apporter des éclaircissements sur l'efficacité comparative du glasdegib en

combinaison avec la LDAC et du traitement de référence en fonction de critères d'évaluation qui sont importants dans la prise de décision, comme la SSP, la SG et la QV.

Après avoir réexaminé la recommandation initiale, le CEEP convient du besoin d'options supplémentaires de traitement de la LAM nouvellement diagnostiquée chez les adultes jamais traités inadmissibles à une chimiothérapie d'induction intensive. Cependant, compte tenu des limites des données présentées et de l'incertitude qui entoure l'ampleur des bénéfices cliniques sur le plan de la SG, il n'est pas convaincu que le glasdegib en combinaison avec la LDAC répond adéquatement au besoin de traitements plus efficaces chez cette population.

Quant au profil de toxicité du glasdegib en combinaison avec la LDAC, tous les patients ayant participé à l'essai ont subi au moins un événement indésirable apparu au traitement (EIAT), tous grades confondus, comme l'anémie, les nausées, la neutropénie fébrile, la perte d'appétit et la thrombocytopénie. La plupart des EIAT étaient de grade 3 ou 4 et les plus fréquents dans le groupe recevant le glasdegib en combinaison avec la LDAC étaient l'anémie, la neutropénie fébrile, la thrombocytopénie et la fatigue. Bien que les événements indésirables (EI) nécessitant des interruptions de traitement et des réductions de dose soient plus nombreux dans le groupe du traitement combiné, ils entraînent l'arrêt du traitement plus fréquemment dans le groupe recevant la LDAC. Il y a eu quelques cas d'allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme; l'administration concomitante de médicaments dont on sait qu'ils peuvent allonger cet intervalle devrait être évitée. Dans l'ensemble, CEEP partage l'avis du GOC et des cliniciens inscrits selon lequel le glasdegib en combinaison avec la LDAC présente un profil d'innocuité maîtrisable.

Par ailleurs, comme l'essai BRIGHT 1003 ne comprend pas de collecte de données associées à la QV, l'effet du glasdegib en combinaison avec la LDAC sur la qualité de vie du patient est inconnu. D'après les commentaires des patients, les répercussions sur la QV constituent l'un des facteurs les plus importants quand vient le temps de choisir de suivre un nouveau traitement. Cependant, le CEEP ne peut rien dire quant aux répercussions du traitement par le glasdegib en combinaison avec la LDAC sur la QV de ces patients, en majorité âgés ou frêles. De surcroît, le promoteur, dans son commentaire sur la recommandation initiale, souligne que, chez les patients traités par le glasdegib en combinaison avec la LDAC, la durée de la survie ajustée en fonction de la QV et les taux d'indépendance transfusionnelle sont supérieurs, ce qui dénote une amélioration de la QV. Le CEEP est également d'accord avec l'évaluation de l'équipe de méthodologie, à savoir que, bien que l'essai montre des effets toxiques maîtrisables associés au glasdegib en combinaison avec la LDAC, aucune donnée liée à la QV n'a été recueillie dans l'essai BRIGHT 1003 et la durée de la survie ajustée en fonction de la qualité n'est pas une mesure acceptée de la QV rapportée par les patients.

Le CEEP se penche sur le glasdegib en combinaison avec la LDAC dans le contexte des autres options offertes actuellement chez la population ciblée. Il n'y a pas de consensus au sujet de la prise en charge optimale de la maladie chez les patients dans ce contexte. Le choix du meilleur traitement adapté à chaque patient varie d'un clinicien à l'autre. Bien que, dans l'essai BRIGHT 1003, la LDAC serve de traitement de comparaison, le CEEP reconnaît, à l'instar du GOC, qu'actuellement, au Canada, l'azacitidine constitue le traitement le plus courant chez ces patients. La LDAC est principalement utilisée chez les patients qui ont une intolérance à l'azacitidine ou qui y accèdent difficilement (la LDAC peut être administrée à domicile, tandis que l'azacitidine nécessite un déplacement à un centre de cancérologie), ou chez les patients ayant déjà reçu des agents hypométhylants (l'azacitidine ou la décitabine) en traitement d'un trouble hématologique antérieur comme le syndrome myélodysplasique (SMD).

En l'absence de comparaison directe du glasdegib en combinaison avec la LDAC et d'autres options de traitement pertinentes, le CEEP prend en considération les résultats d'une CTI qui oppose le glasdegib en combinaison avec la LDAC à l'azacitidine. Il reconnaît les limites signalées par l'équipe des spécialistes de la méthodologie de l'ACMTS et partage ses préoccupations en ce qui concerne la violation de la présomption de répartition aléatoire au sein des études et l'hétérogénéité des plans d'étude et des populations. En accord avec le GOC et l'équipe de la méthodologie, le CEEP déconseille de se fonder sur la CTI pour tirer des conclusions quant à l'ampleur de l'effet du glasdegib en combinaison avec la LDAC comparativement à l'azacitidine en l'absence de données probantes plus robustes tirées de comparaisons directes ou indirectes. Au réexamen de sa recommandation initiale, le CEEP discute de la rétroaction des cliniciens inscrits, qui soulignent que l'essai BRIGHT 1003 porte sur des patients présentant un risque plus élevé que ceux des autres études comparatives dans le même contexte. Comme le GOC, il convient que la prudence s'impose au moment de tirer des conclusions à propos du degré de risque cytogénétique, étant donné la disparité des populations des essais. Enfin, le Comité déplore le manque de données comparatives directes ou indirectes robustes.

Somme toute, le CEEP n'est pas en mesure de conclure à un bénéfice clinique net du glasdegib en combinaison avec la LDAC comparativement à la LDAC seule dans le traitement de la LAM nouvellement diagnostiquée chez les adultes jamais traités, âgés de 75 ou plus ou inadmissibles à une chimiothérapie d'induction intensive. Le glasdegib en combinaison avec la LDAC exerce une activité antitumorale; cependant, il plane une incertitude au sujet de l'ampleur du bénéfice de SG en raison des limites dans les données probantes, tirées d'un essai clinique de phase II. Bien que l'essai montre des effets toxiques maîtrisables associés au glasdegib en combinaison avec la LDAC, il ne fait pas état de données sur la QV. En l'absence de données comparatives directes ou indirectes robustes, le CEEP n'a pu tirer de conclusions sur l'efficacité et l'innocuité relatives du glasdegib en combinaison avec la

LDAC par rapport à l'azacitidine, une autre option de traitement pertinente. Étant donné la disponibilité de l'azacitidine, il n'est pas certain que le glasdégib en combinaison avec la LDAC comble un besoin, même s'il présente une autre option de traitement à domicile.

Toujours au réexamen de sa recommandation initiale, le CEEP aborde la rétroaction du promoteur et de cliniciens inscrits, qui soulignent qu'il a déjà émis des recommandations favorables conditionnelles fondées sur des données probantes moins robustes quand il y avait un besoin clinique important à combler (p. ex. tirées d'études de phase II, non comparative, ne traitant pas de la QV). Le Comité rappelle qu'il se doit de prendre des décisions équitables, transparentes, rapides et responsables envers les patients, les bailleurs de fonds et la population. Il insiste toutefois sur le fait que chaque demande est examinée de façon indépendante et considérée selon son bienfondé.

Le CEEP passe en revue les commentaires transmis par le groupe de défense des intérêts des patients de la Société de leucémie et lymphome du Canada (SLLC). Selon les patients, les symptômes courants de la LAM, soit la fatigue, la perte d'appétit et la perte de poids, interfèrent avec leur vie quotidienne. Les patients rapportent que la fatigue est le symptôme qui nuit le plus à leurs activités quotidiennes. De plus, ils soulignent les effets perturbateurs de la LAM sur leur vie sociale, en raison de la fatigue qu'elle entraîne et des craintes d'infection. Aucun patient n'a d'expérience directe du glasdégib en combinaison avec la LDAC. Le CEEP conclut que le glasdégib en combinaison avec la LDAC correspond aux valeurs des patients suivantes : il offre une autre option de traitement avec activité antitumorale, ses effets toxiques sont maîtrisables, il offre une option de soins à domicile, les patients y sont admissibles sans restriction d'âge. L'effet du traitement combiné sur la QV demeure toutefois inconnu, comme il n'a pas été mesuré dans l'essai.

Le CEEP délibère sur le rapport cout/efficacité du glasdégib en combinaison avec la LDAC comparativement à la LDAC seule dans le traitement de la LAM chez les patients inadmissibles à une chimiothérapie d'induction intensive. Les limites associées à la CTI du promoteur empêchent de déterminer le rapport cout/efficacité comparatif du glasdégib en combinaison avec la LDAC et de l'azacitidine. Le traitement combiné n'est pas rentable au prix indiqué par rapport à la LDAC seule; une réduction du prix du médicament s'impose pour en améliorer le rapport cout/efficacité jusqu'à un niveau acceptable. Après reconsidération de sa recommandation initiale, le CEEP réitère qu'il est peu probable que le glasdégib en combinaison avec la LDAC soit rentable aux seuils de disposition à payer classiques, même après une réduction importante du prix du glasdégib. De plus, l'ACMTS n'est pas en mesure de déterminer le rapport cout/efficacité du glasdégib en combinaison avec la LDAC par rapport à l'azacitidine tant qu'elle ne dispose pas de données complémentaires sur les comparaisons cliniques de ces traitements. L'impact budgétaire dépend de la pénétration du marché attendue du glasdégib en combinaison avec la LDAC et il est probablement surestimé dans le scénario de référence du promoteur.

## 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 promoteur;
- les conseils des groupes d'orientation clinique et économique de l'ACMTS;
- les observations d'un groupe de défense des intérêts des patients : la Société de leucémie et lymphome du Canada (SLLC);
- les commentaires de cliniciens inscrits : un clinicien a émis des commentaires au nom du Comité consultatif sur les médicaments (CCM) en hématologie d'Action Cancer Ontario (ACO) et 10 cliniciens au nom du Groupe canadien d'étude sur la leucémie (GCEL);
- les commentaires du Groupe consultatif provincial (GCP) du PPEA.

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

- un groupe de défense des intérêts des patients, la SLLC;
- un clinicien au nom du CCM en hématologie d'ACO et 10 cliniciens au nom du GCEL;
- le GCP;
- le promoteur, Pfizer Canada.

## Bénéfice clinique global

### Portée de la revue systématique du PPEA

La présente revue vise à évaluer l'innocuité et l'efficacité du glasdégib en combinaison avec la LDAC comparativement au traitement de référence au Canada chez les adultes atteints de LAM nouvellement diagnostiquée et jamais traités, âgés de 75 ans ou plus, ou inadmissibles à une chimiothérapie d'induction intensive.

### Étude retenue : essai clinique randomisé multinational de phases Ib et II, à devis ouvert (BRIGHT 1003)

La revue systématique de l'ACMTS porte sur un essai clinique randomisé (ECR) multinational de phases Ib et II, à devis ouvert (BRIGHT 1003) qui étudie le traitement par le glasdégib en combinaison avec la LDAC comparativement à la LDAC seule chez les adultes atteints de LAM ou encore d'un syndrome myélodysplasique (SMD) de risque faible ou élevé nouvellement diagnostiqués et jamais traités. La portion de phase Ib de l'essai a évalué la dose maximale tolérable de glasdégib en combinaison avec la LDAC. La portion de phase II de l'essai a évalué l'innocuité et l'efficacité du glasdégib en combinaison avec la LDAC comparativement à la LDAC seule chez les patients inadmissibles à une chimiothérapie intensive (groupe A) et du glasdégib en combinaison avec la cytarabine et la daunorubicine chez les patients admissibles à une chimiothérapie intensive (groupe C). Le CEEP se penche uniquement sur le corpus de données probantes du groupe A; la population des patients du groupe C dépasse la portée du présent examen, car elle n'est pas incluse dans la demande de remboursement.

En tout, 132 patients ont été répartis aléatoirement selon un rapport de 2:1 dans deux groupes, l'un recevant le glasdégib en combinaison avec la LDAC (glasdégib : 100 mg par voie orale une fois par jour sans interruption à partir du premier jour d'un cycle de 28 jours; LDAC : 20 mg par voie sous-cutanée deux fois par jour, du premier au dixième jour du cycle de 28 jours; n = 88) et l'autre recevant la LDAC (LDAC : 20 mg par voie sous-cutanée deux fois par jour, du premier au dixième jour du cycle de 28 jours; n = 44). La répartition aléatoire a été stratifiée en fonction du risque cytogénétique (risque favorable ou intermédiaire, risque élevé). Le traitement s'est poursuivi durant un an (12 cycles) ou jusqu'à la survenue du premier des événements suivants : l'évolution ou une récurrence de la maladie, le refus du patient, ou encore l'apparition d'effets toxiques inacceptables. Les chercheurs pouvaient choisir de poursuivre le traitement après 12 mois si le patient retirait un bénéfice clinique et si les effets toxiques étaient maîtrisables.

La durée médiane du traitement à l'étude était de 83 jours dans le groupe recevant le glasdégib en combinaison avec la LDAC et de 47 jours dans celui recevant la LDAC.

Les patients admissibles sont des adultes atteints de LAM ou de SMD de risque élevé nouvellement diagnostiqués et jamais traités, notamment ceux ayant déjà reçu un médicament offert sur le marché (p. ex. l'azacitidine ou la décitabine) en traitement d'un trouble hématologique antérieur, comme le SMD. Les patients ne doivent pas avoir déjà reçu un traitement de la LAM.

Les patients sont jugés inadmissibles à une chimiothérapie intensive s'ils répondent à au moins l'un des critères suivants et peuvent donc participer à la phase II dans la population inadmissible ou recevant un traitement non intensif (groupe A) :

- âge : 75 ans ou plus;
- indice fonctionnel ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) = 2;
- créatinine sérique de plus de 1,3 mg/dl;
- cardiopathie grave (p. ex. fraction d'éjection ventriculaire gauche de moins de 45 % d'après une ventriculographie isotopique à l'équilibre ou une échocardiographie au moment de la sélection).

### Population étudiée : âge médian de 76 ans (population inadmissible ou recevant un traitement non intensif), caractéristiques au début de l'étude équilibrées

Les données démographiques et les caractéristiques au début de l'étude dans le groupe de patients inadmissibles ou recevant un traitement non intensif (groupe A) sont généralement bien équilibrées entre les deux groupes de traitement. Dans l'ensemble, l'âge médian des patients admis est de 76 ans; 97,7 % sont âgés de 65 ans ou plus.

Il y a légèrement plus de patients présentant un risque cytogénétique favorable ou intermédiaire dans le groupe du glasdégib en combinaison avec la LDAC que dans celui de la LDAC (59,1 % et 56,8 %) et légèrement moins de patients présentant un risque cytogénétique élevé dans le groupe du traitement combiné que dans celui de la LDAC (40,9 % et 43,2 %).

La plupart des patients du groupe recevant le glasdégib en combinaison avec la LDAC répondent à un (29,5 %) ou deux (43,2 %) des critères nécessaires pour être inclus dans les catégories « inadmissible » ou « traitement non intensif ». Dans le groupe de la LDAC, la moitié des patients répondent à un critère (50 %), et 36,4 % répondent à deux critères.

## Principaux résultats quant à l'efficacité : incertitude concernant l'ampleur du bénéfice de SG découlant des limites du plan de l'essai de phase II

Le critère d'évaluation principal est la SG et le critère d'évaluation secondaire important est la RC. L'essai se penche également sur d'autres critères d'évaluation secondaires de l'efficacité : une RC avec rétablissement hématologique incomplet, un état morphologique sans leucémie, une rémission partielle, une rémission partielle avec rétablissement hématologique incomplet, une réponse mineure, la stabilité de la maladie, une réponse cytogénétique complète et encore une réponse moléculaire complète. L'essai ne mesure pas la QV. Des analyses ont été menées à postériori pour évaluer la SSP à titre exploratoire.

La taille prévue de l'échantillon était de 132 patients et un total de 92 événements associés à la SG devaient se produire pour obtenir une puissance de détection de 80 % pour l'effet du traitement et un rapport des risques instantanés (RRI) de 0,625 à un seuil de signification unilatéral de 0,10. L'équipe des spécialistes de la méthodologie de l'ACMTS remarque qu'il se pourrait que l'effet thérapeutique estimatif observé dans l'échantillon de petite taille de l'essai ne soit pas reproductible dans un échantillon plus grand, ou qu'il ne soit pas généralisable à la population cible dans la pratique clinique en conditions réelles. En utilisant un seuil de signification unilatéral de 0,10 et des intervalles de confiance (IC) prédéterminés à 80 %, les chercheurs sont prêts à accepter un taux de faux positifs relativement élevé au test du critère d'évaluation principal, la SG. Les données présentées aux organismes de réglementation et à l'ACMTS comptent des analyses menées à postériori fondées sur un IC à 95 %, dont les résultats concordent avec ceux des analyses ayant un IC à 80 %. Selon le plan d'analyse statistique, il y a une analyse de sous-groupe prédéterminée portant sur le critère d'évaluation principal, la SG, fonction du risque cytogénétique (favorable ou intermédiaire, ou élevé). Aucun ajustement n'a été fait pour tenir compte de la multiplicité des analyses réalisées pour les critères d'évaluation secondaires ou les analyses multiples réalisées à plusieurs dates limites de collecte des données; cela augmente le risque d'erreur de type I.

À la date de fin de la collecte des données de janvier 2017 (date d'achèvement de l'essai), le suivi médian quant à la SG est de 21,7 mois dans le groupe de patients recevant le glasdegib en combinaison avec la LDAC et de 20,1 mois dans le groupe de patients recevant la LDAC. À la date limite de collecte des données ultérieures pour l'analyse exploratoire (avril 2019), la SG médiane était de 47,6 mois dans le groupe du traitement combiné et de 48,1 mois dans le groupe de la LDAC. Les résultats de SG en avril 2019 concordent avec les résultats observés en janvier 2017.

À la date de fin de la première collecte de données (janvier 2017), il y a eu 68 décès (77,3 %) dans le groupe du glasdegib en combinaison avec la LDAC et 41 décès (93,2 %) dans le groupe de la LDAC. La SG médiane est plus longue chez les patients recevant le traitement combiné (8,8 mois; IC à 80 % de 6,9 à 9,9) que chez ceux recevant la LDAC (4,9 mois, IC à 80 % de 3,5 à 6,0); cette différence est statistiquement significative (RRI = 0,513; IC à 80 % de 0,394 à 0,666; P = 0,0004). Des analyses supplémentaires portant sur les patients atteints de LAM (n = 116) révèlent des résultats conformes à ceux de l'ensemble de la population de l'essai. Les résultats de SG s'accordent aussi dans les analyses effectuées à postériori avec un IC à 95 % (RRI = 0,513; IC à 95 % de 0,343 à 0,766; P = 0,0004). Les analyses exploratoires prédéterminées par sous-groupes de la SG en fonction du risque cytogénétique montrent que les patients présentant un risque cytogénétique favorable ou intermédiaire recevant le traitement combiné ont une SG médiane de 12,1 mois (IC à 80 % de 8,3 à 14,4) et que ceux recevant la LDAC ont une SG médiane de 4,8 mois (IC à 80 % de 4,1 à 6,0). Chez les patients présentant un risque cytogénétique élevé, la SG médiane est de 4,7 mois (IC à 80 % de 4,0 à 7,4) dans le groupe du traitement combiné et de 4,9 mois (IC à 80 % de 2,3 à 6,4) dans le groupe de la LDAC. La comparaison entre les patients recevant le glasdegib en combinaison avec la LDAC et ceux recevant la LDAC, montre un RRI de 0,427 dans le groupe présentant un risque cytogénétique favorable ou intermédiaire; dans le groupe présentant un risque cytogénétique élevé, le RRI est de 0,633. Il n'y a pas d'IC à 95 % indiqué dans ces analyses de la SG en fonction du risque cytogénétique.

Dans l'ensemble de la population de l'essai (patients atteints de LAM et de SMD), un taux plus élevé de RC est observé chez les patients recevant le glasdegib en combinaison avec la LDAC (n = 15; 17,0 %) que chez ceux recevant la LDAC (n = 1; 2,3 %). Dans le groupe du traitement combiné, la durée médiane de réponse est de 9,9 (intervalle de 0,03 à 28,8) mois chez les patients en RC, et de 6,5 (intervalle de 0,03 à 28,8) mois chez les patients en RC, en RC avec rétablissement hématologique incomplet ou dans un état morphologique sans leucémie.

Des patients ont reçu des traitements ultérieurs, notamment la chimiothérapie (40 % dans le groupe du glasdegib en combinaison avec la LDAC et 34 % dans le groupe de la LDAC). Un patient (1,3 %) du groupe du glasdegib en combinaison avec la LDAC a reçu ultérieurement une greffe de cellules souches et deux (2,7 %) ont reçu des traitements expérimentaux de la LAM. Les chimiothérapies administrées après l'arrêt du médicament à l'étude comportaient divers agents, notamment la cytarabine, la décitabine et l'azacitidine.

### Résultats rapportés par les patients : non mesurés

L'essai BRIGHT 1003 ne comportait pas de collecte des résultats rapportés par les patients; par conséquent, l'équipe des spécialistes de la méthodologie de l'ACMTS remarque qu'on ignore l'incidence du glasdegib en combinaison avec la LDAC sur la QV.

### Innocuité : effets toxiques maîtrisables

À la date de fin de la collecte des données de janvier 2017, tous les patients de l'essai ont subi au moins un EIAT, tous grades confondus. Une incidence légèrement plus élevée des EIAT se produisant chez 20 % ou plus des patients est observée dans le groupe du glasdegib en combinaison avec la LDAC comparativement au groupe de la LDAC, notamment l'anémie (45,2 % et 41,5 %), la nausée (35,7 % et 12,2 %), la neutropénie fébrile (35,7 % et 24,4 %), la perte d'appétit (33,3 % et 12,2 %) et la thrombopénie (31,0 % et 26,8 %). La plupart des EIAT sont de grades 3 et 4; les EIAT les plus fréquents dans le groupe du traitement combiné sont l'anémie (41,7 % et 36,6 %), la neutropénie fébrile (35,7 % et 24,4 %), la thrombopénie (31,0 % et 24,4 %) et la fatigue (14,3 % et 4,9 %). L'incidence des EI graves (se produisant chez 15 % des patients ou plus) est généralement semblable dans les deux groupes; les plus fréquemment rapportés sont la neutropénie fébrile (28,6 % dans le groupe du traitement combiné et 17,1 % dans celui de la LDAC seule) et la pneumonie (22,6 % et 17,1 %).

Les patients ont cessé le traitement en raison des EI dans une proportion moindre dans le groupe du glasdegib en combinaison avec la LDAC (n = 30; 35,7 %) comparativement au groupe de la LDAC (n = 19; 46,3 %). En raison d'EI, 47 patients (56 %) ont arrêté temporairement de prendre du glasdegib ou de la LDAC, et 22 patients (26,2 %) ont vu leurs doses de médicament réduites. Dans le groupe de la LDAC, 13 patients (31,7 %) ont arrêté temporairement de prendre de la LDAC en raison d'EI; aucun patient n'a vu ses doses réduites.

L'allongement de l'intervalle QT constitue un EI d'intérêt pour ce qui est du glasdegib; QT est allongé chez cinq patients (6 %) recevant le glasdegib en combinaison avec la LDAC et chez deux patients (11,8 %) recevant la LDAC.

L'incidence des EI habituellement associés aux inhibiteurs de la voie Hedgehog, s'étant produits dans les 90 premiers jours du traitement à l'étude, dans les populations de patients atteints de LAM et de SMD, sont (groupe du glasdegib en combinaison avec la LDAC et groupe de la LDAC) la douleur musculosquelettique (n = 30; 35 % et n = 17; 41 %), les spasmes musculaires (n = 15; 18 % et n = 5; 12 %), la dysgueusie (n = 21; 25 % et n = 2; 5 %), la fatigue (n = 36; 43 % et n = 32; 78 %), la perte de poids (n = 11; 13 % et n = 5; 12 %), la nausée (n = 29; 35 % et n = 12; 29 %), les vomissements (n = 18; 21 % et n = 10; 24 %), la diarrhée (n = 18; 21 % et n = 22; 54 %) et l'insuffisance rénale (n = 19; 23 % et n = 10; 24 %).

En tout, 64 patients (76,2 %) du groupe du glasdegib en combinaison avec la LDAC et 40 patients (97,6 %) du groupe de la LDAC sont décédés entre le début du traitement et la fin de la période de suivi (c.-à-d. 28 jours après la dernière dose). Aucun de ces décès ne découlait des effets toxiques du traitement.

### Limites : aucune comparaison directe avec l'azacitidine

Le promoteur a présenté une CTI afin d'offrir des estimations de l'efficacité comparative du glasdegib en combinaison avec la LDAC et de l'azacitidine dans le traitement de la LAM chez les patients inadmissibles à une chimiothérapie intensive. Les résultats de la CTI n'indiquent pas de différence statistiquement significative, et génèrent de larges IC des RRI pour la SG associée au glasdegib en combinaison avec la LDAC comparativement à l'azacitidine, dans le scénario de référence, calculé au moyen de la méthode de Bucher. Selon les analyses de sensibilité au moyen de comparaisons de traitements simulées, les résultats pour le sous-groupe de 20 % à 30 % de blastes ne montre pas de différence statistiquement significative quant à la SG entre le glasdegib en combinaison avec la LDAC et l'azacitidine. Les résultats du sous-groupe de plus de 30 % de blastes montrent une différence statistiquement significative favorable au traitement combiné à l'étude; cependant, les IC sont larges et la limite supérieure de l'IC était de 1,00 ou presque. L'équipe des spécialistes de la méthodologie de l'ACMTS constate plusieurs limites concernant la CTI, en particulier la violation possible de l'hypothèse de répartition aléatoire au sein de l'essai et des préoccupations quant à l'hétérogénéité des plans d'étude et des populations. L'absence de données comparatives sur l'innocuité et la QV est aussi remarquée. L'équipe des spécialistes de la méthodologie conclut donc que, étant donné les limites précisées ci-dessus et la forte incertitude qui se dégage des IC, les résultats des analyses de la CTI doivent être interprétés avec une très grande prudence.

### Besoin et fardeau de la maladie : besoin de traitements qui prolongent la rémission et la survie

La LAM est la forme la plus courante de leucémie aigüe chez l'adulte. En 2017, on a rapporté 1 509 nouveaux cas de LAM et 1 184 décès associés, au Canada. L'incidence de la LAM augmente avec l'âge, environ un quart des diagnostics étant posés chez des personnes de plus de 75 ans. Il n'y a pas de consensus concernant la prise en charge optimale de la LAM chez les patients âgés inadmissibles à une chimiothérapie intensive en raison de leur âge ou de leur fragilité; par conséquent, le choix du meilleur

traitement chez chaque patient varie d'un clinicien à l'autre. Les options de traitement actuellement offertes au Canada sont l'azacitidine (le traitement le plus courant), la LDAC, le traitement symptomatique optimal et la participation à des essais cliniques. Avec les options actuelles, on s'attend à ce qu'environ 20 % des patients âgés de plus de 60 ans survivent deux ans. À l'instar du GOC de l'ACMTS et des cliniciens inscrits, le CEEP estime qu'il existe un besoin de traitements efficaces dont les effets toxiques sont maîtrisables, qui prolongent la rémission, préviennent la récurrence et prolongent la survie.

### Commentaires de cliniciens inscrits : le glasdegib en combinaison avec la LDAC est bien toléré; supérieur à la LDAC seule; l'option de traitement avec la LDAC est essentielle

En tout, deux commentaires de cliniciens inscrits ont été présentés : un clinicien s'est prononcé au nom du CCM en hématologie d'ACO et 10 cliniciens ont fourni des observations au nom du GCEL. Dans les deux exposés, il est fait mention que les patients atteints de LAM inadmissibles à une chimiothérapie intensive pouvaient recevoir un traitement symptomatique optimal ou une chimiothérapie moins intensive; l'azacitidine et la LDAC sont indiquées dans les deux exposés, le clinicien d'ACO mentionne en plus l'azacitidine combinée au vénétoclax et les cliniciens du GCEL mentionnent en plus la décitabine. Le GCEL indique que les taux de réponse (RC) et la SG médiane sont supérieurs pour le glasdegib en combinaison avec la LDAC comparativement à la LDAC en monothérapie, comme l'a démontré l'essai pivot. De plus, le glasdegib en combinaison avec la LDAC est sûr et bien toléré, et les contraindications de ce traitement sont très semblables à celles de la LDAC seule, auxquelles on ajoute une intolérance connue au glasdegib ou à un autre inhibiteur de la voie Hedgehog. Les cliniciens du GCEL précisent que le traitement combiné deviendrait une option de traitement supérieure à la LDAC seule s'il était remboursé. Le clinicien d'ACO juge que les seuls patients qui ne devraient pas recevoir le glasdegib sont les mêmes que ceux exclus de l'essai pivot, et qu'il ne devrait pas avoir de restriction en raison de l'âge. Les cliniciens du GCEL déclarent qu'ils administreraient le glasdegib en combinaison avec la LDAC chez les patients présentant au moins l'un des facteurs suivants : difficulté à se présenter à l'hôpital en raison de la distance, risque cytogénétique standard, échec antérieur du traitement par un agent hypométhylant comme l'azacitidine ou la décitabine, intolérance à un agent hypométhylant. Chez les patients de ces catégories, les cliniciens du GCEL affirment qu'une option de traitement par la LDAC est essentielle au Canada. La plupart des patients recevant le traitement à l'étude sont âgés; or, beaucoup de patients âgés au Canada vivent loin des centres de cancérologie et il leur est difficile de se déplacer en raison de la distance et du besoin d'être accompagnés d'un aidant. Durant la pandémie de COVID-19, l'avantage de réduire le temps que passent le patient et son aidant à l'hôpital est considérable.

### Valeurs et attentes des patients

#### Expérience des patients atteints de LAM : la fatigue est un symptôme important; d'autres symptômes sont la perte d'appétit, la perte de poids et l'absence de vie sociale

La SLLC a fait parvenir les commentaires de patients au sujet de l'examen du glasdegib dans le traitement de la LAM. Les patients soulignent les symptômes courants de la LAM comme la fatigue, la perte d'appétit et la perte de poids, lesquels interfèrent avec la vie quotidienne. Parmi les symptômes rapportés, la fatigue a la plus forte incidence sur les activités quotidiennes. La plupart des patients (80 %) rapportent qu'une fatigue extrême leur nuit considérablement dans leur quotidien. De plus, ils soulignent l'absence de vie sociale qui découle de la LAM; un patient fait mention de l'isolement social qu'il subit, par crainte de contracter une infection.

Les effets secondaires les plus couramment rapportés par les patients sont la fatigue, les infections (p. ex. infections virales ou fongiques), la perte de cheveux, la neutropénie (diminution de la numération des leucocytes), la réduction des mouvements ou l'incapacité de faire de l'activité physique, la fièvre et les vomissements. L'un des effets secondaires les plus graves signalés est une réaction du greffon contre l'hôte où des cellules immunitaires du donneur attaquent les tissus du patient. La plupart des patients consultés avaient aussi une infection ou une maladie autre que le cancer, ce qui est attribuable au déficit en leucocytes au cours du traitement. En plus des effets secondaires sur le plan physique, les patients indiquent que les traitements nuisent à leur QV, car ils entraînent des changements dans les activités physiques qu'ils sont en mesure d'effectuer (p. ex. le jardinage et l'exercice), dans leur capacité de travailler, leur degré d'anxiété et leur vie sociale (p. ex. visites aux proches, présence à des activités sociales). La plupart des patients disent avoir facilement accès au traitement. Cependant, on souligne que, chez les patients âgés, l'administration du traitement devrait se faire en fonction de l'état de santé général et non de l'âge. Un patient rapporte avoir eu du mal à accéder au traitement dans sa province, mais avoir reçu une chimiothérapie de première intention à haute dose après avoir communiqué avec un hématologue d'une autre province; un autre patient a eu du mal à trouver le transport pour aller recevoir son traitement.

#### Valeurs, expériences et attentes des patients par rapport au traitement : l'accès à des options de traitement efficace, une prise en charge des symptômes améliorée, la réduction des effets secondaires, une meilleure QV et un traitement adapté à l'état de santé général

Aucun des patients n'avait été traité par le glasdegib; cependant, il leur a été demandé s'ils envisageraient d'en prendre et ce qui les motiverait à tolérer les effets secondaires. Un patient envisagerait de recevoir le glasdegib si c'était une question de vie ou de mort; un autre envisagerait de recevoir le glasdegib si les résultats favorables étaient aussi importants que ceux de la chimiothérapie, voire

meilleurs. Des patients soulignent que, tant pour eux que pour leur aidant, les facteurs les plus importants quand vient le temps de décider de prendre un nouveau traitement anticancéreux sont la recommandation d'un médecin, l'incidence possible sur la maladie et la QV. En général, les patients atteints de LAM souhaitent avoir accès à des options de traitement efficaces qui offrent une amélioration de la prise en charge des symptômes, une réduction des effets secondaires, une amélioration de la QV et un accès en fonction de leur état de santé général; plus précisément, l'accès ne devrait pas être restreint en fonction de la situation financière ou du lieu de résidence (province) des patients.

## ÉVALUATION ÉCONOMIQUE

Le glasdégib est offert en comprimés de 25 mg et de 100 mg, aux prix indiqués de 286,41 \$ et 572,82 \$ le comprimé, respectivement. Le schéma posologique de départ recommandé est de 100 mg par jour en combinaison avec la LDAC. Pour un cycle de 28 jours le glasdégib coûte 16 039 \$ et la LDAC, 104 \$, pour un coût combiné de 16 143 \$ par cycle.

Le promoteur a soumis un modèle à survie partitionnée comprenant trois états de santé qui tient compte du glasdégib chez les adultes atteints de LAM nouvellement diagnostiquée et jamais traités inadmissibles à une chimiothérapie d'induction intensive. Les pourcentages de patients chez qui la maladie n'avait pas évolué, de ceux chez qui elle avait évolué ou encore de ceux qui étaient décédés à un moment quelconque de l'horizon temporel de cinq ans du modèle étaient tirés de courbes de survie non mutuellement exclusives. L'analyse du promoteur adopte la perspective d'un système public de soins de santé au Canada. Le promoteur a étudié le rapport coût/efficacité comparatif du glasdégib en combinaison avec la LDAC et de la LDAC seule au sein de la population principale dans son analyse de référence, où la LDAC seule et l'azacitidine étaient incluses dans les analyses de scénario, selon les sous-groupes de myéloblastes.

Dans la population principale, les courbes de Kaplan-Meier du glasdégib en combinaison avec la LDAC et de la LDAC seule ont été appliquées dans la modélisation de l'efficacité (c.-à-d. les courbes de la SG et de l'état de santé analogue à la SSP) compte tenu des données incomplètes et de l'extrapolation non nécessaire. Comme les données de la SSP n'ont pas été recueillies dans le cadre de l'essai BRIGHT 1003, le promoteur a estimé un état de santé analogue à la SSP en se fondant sur la durée avant l'arrêt du traitement et les données de SG de l'essai BRIGHT 1003 tirées du critère d'arrêt du traitement. Ensuite, la stratification pour l'état de santé analogue à la SSP s'est faite en fonction de la réponse (en rémission ou non). La SG associée au glasdégib en combinaison avec la LDAC et à la LDAC seule a aussi été obtenue de l'essai BRIGHT 1003. Pour les patients recevant l'azacitidine, la SG relative a été dérivée d'une CTI non publiée commandée par le promoteur pour les sous-groupes par myéloblastes. Enfin, une comparaison de traitement simulée faisait partie des analyses de scénarios visant à évaluer l'incidence des différences entre les essais cliniques sur la SG.

Les principales limites suivantes ont été relevées :

- Compte tenu des limites associées à la CTI du promoteur, l'ACMTS n'est pas en mesure de déterminer l'efficacité ou le rapport coût/efficacité du glasdégib en combinaison avec la LDAC comparativement à l'azacitidine.
- Il y a de l'incertitude entourant l'utilisation d'un état de santé analogue à la SSP, car ce critère ne faisait pas partie de l'essai BRIGHT 1003 et on ignore dans quelle mesure l'inclusion de réponses partielles de l'état de santé non en rémission influe sur le rapport coût/efficacité.
- Le promoteur a appliqué un code général au coût de la chimiothérapie pour l'administration d'azacitidine; cependant, on ne sait pas exactement quels modes d'administration du traitement sont inclus et si cela reflète les coûts réels d'administration d'azacitidine. Ces coûts ont vraisemblablement été surestimés et, par conséquent, les résultats ont été faussés en faveur du glasdégib en combinaison avec la LDAC.
- Compte tenu de l'absence de données sur la QV recueillies dans l'essai BRIGHT 1003, le promoteur a utilisé les valeurs d'utilité sur l'état de santé tirées des articles publiés. L'ACMTS juge qu'une incertitude plane sur ces estimations, car la population (les patients atteints de SMD) ne correspond pas à la population de patients de l'essai BRIGHT 1003 (patients atteints de LAM). Le promoteur a aussi choisi les utilités en fonction du temps passé à dépendre des transfusions par rapport à la durée de la rémission, ce dernier facteur étant étudié à titre exploratoire seulement dans le modèle économique du promoteur, en fonction des données de l'essai BRIGHT 1003. Comme une incertitude entoure les utilités d'état de santé, le scénario de référence de l'ACMTS ne retient que des estimations prudentes (c.-à-d. valeur plus faible de l'utilité d'état de santé quant à la rémission).
- L'ajustement des coûts du glasdégib en combinaison avec la LDAC en fonction de l'intensité des doses (ajustement de la posologie ou arrêt du traitement) a conduit à une sous-estimation du coût des traitements. Le promoteur a aussi vraisemblablement surestimé l'intensité des doses d'azacitidine, ce qui a faussé les résultats en faveur du traitement combiné à l'étude.
- Comme les courbes de Kaplan-Meier sont discontinues, le calcul des estimations ponctuelles de survie a présenté des difficultés; en particulier, les longs plateaux ou les baisses subites de la survie pourraient fausser les résultats en faveur du glasdégib en combinaison avec la LDAC.

- Le GOC indique que les traitements ultérieurs par le glasdégib en combinaison avec la LDAC, par la LDAC seule et par l'azacitidine ne correspondent pas à la pratique clinique, car une partie des patients recevrait le gilteritinib et le pourcentage des patients recevant l'azacitidine est probablement surestimé.

Le scénario de référence de l'ACMTS reflète les changements suivants : utiliser une méthode d'extrapolation paramétrique pour la SG et l'état de santé analogue à la SSP; utiliser une valeur plus prudente de l'utilité d'état de santé quant à la rémission; revoir les distributions des traitements ultérieurs; ajuster le cout d'administration du traitement par azacitidine; revoir les intensités des doses de glasdégib en combinaison avec la LDAC et de l'azacitidine. Les deux dernières limites influent surtout sur le cout de traitement ultérieur dans le scénario de référence de l'ACMTS et dans les analyses exploratoires qui comprennent l'azacitidine en tant que comparateur. Compte tenu de l'examen des données probantes cliniques, de nombreuses limites sont associées à la CTI présentée par le promoteur; par conséquent, l'ACMTS n'est pas en mesure de déterminer l'efficacité comparative du glasdégib en combinaison avec la LDAC et de l'azacitidine. Ainsi, il ne lui est pas non plus possible de déterminer le rapport cout/efficacité de ces traitements. Les résultats du scénario de référence portent donc surtout sur la population principale, et seule l'azacitidine est prise en compte dans les analyses exploratoires. Les nouvelles analyses de l'ACMTS indiquent que le glasdégib en combinaison avec la LDAC, comparativement à la LDAC seule, n'est pas rentable au seuil de disposition à payer de 50 000 \$ par année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée, son rapport cout/efficacité différentiel étant de 229 622 \$ par AVAQ gagnée au prix indiqué. Le prix du glasdégib devrait diminuer de 95 % pour que le glasdégib en combinaison avec la LDAC soit considéré comme rentable au seuil de disposition à payer de 50 000 \$ par AVAQ gagnée.

## FAISABILITÉ DE L'ADOPTION

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

La pénétration du marché supposée par le promoteur du glasdégib en combinaison avec la LDAC est vraisemblablement surestimée, compte tenu des commentaires des cliniciens experts, ce qui donne à penser à un impact budgétaire total également surestimé. Dans le cadre de sa nouvelle analyse, l'ACMTS a révisé la part de marché du traitement combiné à l'étude, l'intensité des doses de médicament pour le glasdégib et l'azacitidine, la durée du traitement par l'azacitidine, ainsi que la proportion des patients inadmissibles à une chimiothérapie. Selon les nouvelles analyses, l'impact budgétaire de la mise sur le marché du glasdégib (en fonction d'une pénétration du marché moindre du glasdégib en combinaison avec la LDAC, sur un horizon temporel de trois ans) est estimé à 21 463 743 \$ dans la population principale, au cours des trois premières années. Selon les analyses de scénario, l'utilisation de la part de marché présentée par le promoteur est associée à un impact budgétaire estimé de 63 084 041 \$ sur trois ans.

## Au sujet de la recommandation

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

Le Comité d'experts en examen (CEEP) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS formule ses recommandations conformément à son cadre de délibération. Voici les membres du Comité et leur fonction :

D <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
D <sup>r</sup> Winson Cheung, oncologue	D <sup>r</sup> Christopher Longo, économiste de la santé
D <sup>r</sup> Michael Crump, oncologue	Valerie McDonald, patiente
D <sup>r</sup> Avram Denburg, oncologue pédiatre	D <sup>re</sup> Marianne Taylor, oncologue
	D <sup>re</sup> 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 :

- La D<sup>re</sup> Maureen Trudeau, qui n'a pas voté en raison de sa fonction de présidente du Comité.
- Le D<sup>r</sup> Michael Crump, qui n'était pas présent aux discussions et aux délibérations sur cet examen.
- La D<sup>re</sup> W. Dominika Wranik, qui n'était pas présente à la réunion.

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> Catherine Moltzan, qui n'a pas voté en raison de sa fonction de présidente du Comité à la réunion de reconsidération.
- Les D<sup>rs</sup> Kelvin Chan, Avram Denburg et Maureen Trudeau, qui n'étaient pas présents à la réunion.

### 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 glasdegib (Daurismo) en combinaison avec la LDAC 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, 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.

### 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