

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

### Recommandation finale au sujet du blinatumomab (Blinicyto) dans le traitement de la leucémie aigüe lymphoblastique

<b>Médicament</b>	Blinatumomab (Blinicyto)
<b>Critère de remboursement demandé</b>	Pour le traitement des adultes atteints de leucémie aigüe lymphoblastique (LAL) à précurseurs de cellules B sans chromosome Philadelphie, récidivante ou réfractaire
<b>Demandeur</b>	Amgen Canada
<b>Fabricant</b>	Amgen Canada
<b>Date de l'avis de conformité</b>	22 décembre 2015
<b>Date de présentation de la demande</b>	24 février 2017
<b>Parution de la recommandation initiale</b>	29 juin 2017
<b>Parution de la recommandation finale</b>	31 août 2017

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 la rétroaction des parties prenantes. La recommandation finale remplace la recommandation initiale.

<p><b>Recommandation du CEEP</b></p>	<p>Le CEEP recommande de rembourser le blinatumomab (Blinicyto) pour le traitement des adultes atteints de leucémie aigüe lymphoblastique (LAL) à précurseurs de cellules B sans chromosome Philadelphie (Ph-), récidivante ou réfractaire (à la condition que le rapport cout/efficacité du traitement devienne acceptable). Le traitement devrait être accordé aux patients dont l'indice fonctionnel est satisfaisant et il devrait se poursuivre jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable, pour un maximum de 2 cycles de traitement d'induction, de 3 cycles de traitement de consolidation et de 12 mois de traitement d'entretien.</p> <p>Le CEEP formule cette recommandation parce qu'il est convaincu que le blinatumomab procure un bénéfice clinique net tenant à l'amélioration significative de la survie globale sur le plan statistique et clinique et à la dégradation moindre de la qualité de vie comparativement à la chimiothérapie. Pour ces raisons et malgré la toxicité accrue du blinatumomab, le CEEP conclut que ce médicament répond aux attentes des patients.</p> <p>Le Comité conclut également qu'au prix soumis, le blinatumomab n'est pas rentable dans cette population de patients, en raison du degré élevé d'incertitude qui entoure l'ampleur de son effet bénéfique à long terme et de la prise en compte incomplète du niveau de ressources complexes nécessaires à son administration.</p>
<p><b>Prochaines étapes possibles pour les parties prenantes</b></p>	<p><b>Négociations tarifaires visant à améliorer le rapport cout/efficacité</b></p> <p>Comme le CEEP constate que le blinatumomab offre un bénéfice clinique net chez les patients atteints d'une LAL à précurseurs B sans chromosome Philadelphie (Ph-), récidivante ou réfractaire, il propose aux autorités sanitaires d'envisager de négocier des ententes de prix ou des structures de cout afin de parvenir à un niveau acceptable de rentabilité du médicament. Le CEEP note que le blinatumomab coute extrêmement cher et que le prix du médicament et les estimations du bénéfice à long terme du traitement sur la survie globale jouent un rôle déterminant dans l'estimation du rapport cout/efficacité différentiel de ce médicament. Par conséquent, pour compenser la forte incertitude qui entoure les estimations des effets cliniques du blinatumomab, le CEEP juge qu'une réduction substantielle du prix de ce médicament s'impose pour améliorer le rapport cout/efficacité de ce traitement.</p> <p><b>Utilisation des ressources et faisabilité de l'adoption</b></p> <p>Le CEEP note que la préparation, l'administration et la gestion du blinatumomab sont complexes et nécessitent des ressources particulièrement importantes. Le Comité précise donc que les autorités sanitaires devront tenir compte des couts différentiels associés entre autres à l'achat de pompes à perfusion spécialisées, à la formation du personnel de pharmacie et des équipes de soins, à la coordination des ressources hospitalières et extrahospitalières, ainsi qu'à la surveillance et à la prise en charge des effets indésirables. Tous ces facteurs peuvent en effet nécessiter un gros investissement en ressources humaines. Lors du réexamen de sa recommandation initiale, le CEEP a relevé la rétroaction du demandeur indiquant que les préoccupations liées à la grande quantité de ressources nécessaires à l'administration du blinatumomab ne s'appliquent plus, car les centres de traitement canadiens ont acquis de l'expérience dans l'utilisation de ce médicament. Le CEEP prend bonne note de cette remarque, mais réitère que l'expérience de l'utilisation du blinatumomab ne change en rien les préoccupations soulevées par la complexité et le niveau considérable de ressources nécessaires à la préparation, à l'administration et à la maîtrise des effets indésirables du traitement par le blinatumomab.</p> <p><b>Répercussions probables du gaspillage et de l'impact budgétaire sur la faisabilité de l'adoption</b></p>

Le CEEP note également que le modèle soumis suppose le partage d'un même flacon de blinatumomab entre des patients au cours des sept premiers jours du traitement et l'utilisation de la totalité d'un flacon par patient pour les doses suivantes. Le CEEP s'attend cependant à un important gaspillage de blinatumomab, compte tenu des défis posés par la mise en œuvre des protocoles d'administration du médicament (p. ex. durées de perfusion variant de 24 à 96 heures en fonction de la préparation, différents débits de perfusion donc différentes durées de perfusion, etc.). Le CEEP mentionne que les autorités sanitaires devront envisager le recours à des mécanismes de réduction des pertes dues au gaspillage au moment de l'application d'une recommandation de remboursement du blinatumomab, notamment en plaidant pour l'offre de flacons de plus petite taille.

#### **Besoin de blinatumomab limité dans le temps**

Au moment de la mise en application de la recommandation de financement du blinatumomab, les autorités sanitaires auraient sans doute intérêt à se pencher sur la question du besoin limité dans le temps chez les patients qui reçoivent une chimiothérapie combinée comme traitement de sauvetage en deuxième intention ou au-delà. Le CEEP note que cet accès limité dans le temps devrait être réservé aux patients qui répondent par ailleurs aux critères d'admissibilité au remboursement.

## Résumé des délibérations du CEEP

En vertu du [cadre de délibération du PPEA](#), 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 leucémie aigüe lymphoblastique (LAL) représente environ 15 % des cas de leucémie aigüe chez l'adulte. L'âge et les caractéristiques cytogénétiques de la maladie sont généralement considérés comme les facteurs les plus importants pour le pronostic. Les patients qui présentent une hausse du nombre de globules blancs, ainsi que ceux qui sont âgés de plus de 34 ans sont exposés à un risque accru d'issues défavorables. Contrairement au traitement d'attaque, il n'existe pas de traitement standard pour la prise en charge de la LAL à précurseurs B, récidivante ou réfractaire. Le pronostic des patients à ce stade de la maladie est sombre, et lorsque la chimiothérapie de sauvetage ne permet pas d'obtenir une rémission, la survie prolongée est rare. Les options de traitement offertes incluent le traitement de sauvetage (c.-à-d., un traitement en deuxième intention) par une polychimiothérapie qui n'a pas été administrée au préalable (p. ex., le protocole hyper-CVAD [cyclophosphamide hyperfractionné, vincristine, doxorubicine et dexaméthasone] en alternance avec du méthotrexate et de la cytarabine à forte dose, le protocole Flag-Ida ou le protocole Cy VP16, entre autres) visant à induire une rémission et, si possible, à permettre une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) à visée curative pour consolider la rémission. Les patients chez qui le traitement de réinduction échoue ou pour lesquels l'allogreffe de CSH n'est pas envisageable à cause d'une comorbidité ou de l'absence d'un donneur compatible n'ont aucune option de traitement curatif et sont traités à des fins palliatives. La survie de cette cohorte de patients atteints d'une maladie récidivante ou réfractaire est limitée. Il faut donc continuer à chercher des traitements efficaces capables de prolonger leur survie.

Le Comité a examiné les résultats d'un essai clinique comparatif randomisé, l'étude TOWER, qui compare l'efficacité et l'innocuité du blinatumomab à celles de la chimiothérapie, chez des adultes atteints de LAL à précurseurs B Ph-, récidivante ou réfractaire. Le CEEP mentionne l'arrêt prématuré de l'étude TOWER due à l'amélioration statistiquement significative de la survie globale (SG) des patients. Le bénéfice de SG est important du point de vue clinique et se maintient dans le cadre des analyses en intention de traiter et selon le protocole. Le CEEP précise que ce bénéfice persiste du 3<sup>e</sup> au 16<sup>e</sup> mois, mais que les courbes de SG établies par la méthode de Kaplan-Meier (KM) se rejoignent dans la période allant du 15<sup>e</sup> au 18<sup>e</sup> mois. Le Comité convient que rien n'est certain quant au bénéfice de SG à long terme que procure le blinatumomab. En reconsidérant sa recommandation initiale, le CEEP a pris note de la rétroaction du demandeur au sujet de l'interprétation des courbes de KM relatives à la SG. Il indique qu'il faut faire preuve de prudence quant à l'interprétation de la queue de ces courbes, car les données proviennent d'un petit nombre de patients. Le Comité réitère qu'en l'absence de données permettant de confirmer que les courbes se séparent plus tard, et compte tenu de l'incertitude associée aux données dont on dispose, il est possible que le blinatumomab ne procure pas de bénéfice de SG au-delà de 18 mois. Le CEEP note également qu'il est peu probable que la faible proportion de patients qui ont fait l'objet d'une permutation de traitement pour recevoir le

blinatumomab à la progression de la maladie ait une influence sur les caractéristiques de la queue des courbes de KM.

Le CEEP ajoute que le blinatumomab a permis de maintenir la qualité de vie (QdV) comparativement au déclin observé d'un certain nombre de paramètres liés à la QdV dans le groupe ayant reçu la chimiothérapie. Le CEEP précise toutefois que les données sur la QdV n'étaient disponibles que pour les 28 premiers jours de traitement, car la plupart des patients dans les groupes traités par la chimiothérapie avaient déjà arrêté le traitement au moment de la prise des mesures ultérieures de la QdV. Lors du réexamen de la recommandation initiale, le CEEP a relevé la rétroaction du demandeur à propos de la longueur de la période de mesure de la QdV lors de l'étude TOWER. Le CEEP note que les données sur la QdV ont été recueillies jusqu'à un maximum de trois mois dans le groupe sous chimiothérapie; cependant, une grande partie du déclin de la QdV observé dans ce groupe peut être attribué à la période sous traitement, d'un cycle seulement (28 premiers jours de traitement) chez la majorité des patients. Le CEEP constate que l'incidence des événements indésirables graves est plus élevée dans le groupe du blinatumomab que dans celui de la chimiothérapie. Le Comité note en outre la fréquence accrue de cas graves (grade 3 ou 4) de syndrome de libération des cytokines dans le groupe traité par le blinatumomab, mais l'absence de tels troubles dans le groupe ayant reçu la chimiothérapie. Malgré le profil de toxicité accrue du blinatumomab, le CEEP conclut que ce médicament procure un bénéfice clinique net par rapport à la chimiothérapie, car il améliore la SG de manière significative sur le plan statistique et clinique et il maintient la QdV.

Le Comité a passé en revue les observations du groupe de défense des intérêts des patients qui indiquent que les patients atteints d'une LAL accordent de l'importance à la maîtrise de la maladie et à la prise en charge des effets secondaires provoqués par les traitements actuels. Compte tenu des effets positifs du blinatumomab sur la SG et le maintien de la QdV, le CEEP estime que ce médicament répond dans l'ensemble aux attentes des patients, mais il rappelle que l'incidence des événements indésirables graves et du syndrome de libération des cytokines est plus grande avec le blinatumomab.

Le CEEP a discuté du rapport cout/efficacité du blinatumomab et il conclut que ce médicament n'est pas rentable par rapport à la chimiothérapie hyper-CVAD. Le Comité note que plusieurs des hypothèses cliniques avancées dans le modèle soumis ont surestimé les bénéfices à long terme attribuables à l'utilisation du blinatumomab. Plus précisément, le CEEP indique que l'utilisation d'un horizon temporel de 50 ans, l'extrapolation du bénéfice relatif à la survie au-delà de la période de l'essai et le choix d'un modèle paramétrique pour extrapoler la survie à long terme ont une incidence importante sur le rapport cout/efficacité différentiel (RCED). Lorsque l'on ramène l'horizon temporel à 10 ans afin de refléter plus fidèlement l'évolution clinique prévue de la LAL récidivante ou réfractaire, que le bénéfice de SG ne dépasse pas la durée de la période de suivi de l'essai et que l'on utilise un autre modèle paramétrique mieux adapté aux données de l'essai, le RCED augmente à une valeur avoisinant le million de dollars par année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ). Au réexamen de la recommandation initiale, le CEEP a pris note de la rétroaction du demandeur à propos de la réduction de l'horizon temporel de 50 ans (dans le scénario de référence) à 10 ans. Comme les données sur la survie tirées de l'étude TOWER ne sont disponibles que jusqu'à 24 mois, le GOE s'est fondé sur la recommandation du GOC d'utiliser un horizon temporel de dix ans, plus plausible sur le plan clinique dans cette population de patients. Le CEEP a également pris en compte la rétroaction du demandeur au sujet de l'interprétation des courbes de KM relatives à la SG. En l'absence de données probantes pour démontrer un bénéfice de SG à long terme du traitement par le blinatumomab, le CEEP réaffirme que l'incertitude entourant les données remet en question le maintien de ce bénéfice au-delà de 18 mois. Le CEEP soutient l'approche prudente du GOE qui s'est abstenu de modéliser un bénéfice sur la SG au-delà de 18 mois. Le Comité indique également que la nouvelle analyse du GOE a inclus une fourchette d'estimations inférieures basée sur l'existence d'un bénéfice sur la SG au-delà de 18 mois et une fourchette d'estimations supérieures basée sur l'absence de bénéfice. Le CEEP concède que les estimations de la SG à long terme ont la plus forte incidence sur le RCED, mais qu'en l'absence de données à plus longue échéance, il n'est pas en mesure d'estimer le RCED réel. En outre, le modèle soumis veut que la majeure partie de l'administration du blinatumomab ait lieu dans le cadre de services externes. Les autorités sanitaires ont à ce jour une expérience limitée de l'emploi du blinatumomab, et il est de ce fait probable que l'administration du médicament chez bon nombre de patients aura lieu principalement en milieu hospitalier et que l'administration en milieu de soins ambulatoires sera réservée à des centres qui possèdent l'infrastructure nécessaire pour préparer et administrer le médicament. Le CEEP estime donc que le cout différentiel du traitement par le blinatumomab est probablement supérieur à celui estimé dans le modèle économique. Dans l'ensemble, le CEEP estime que le blinatumomab n'est pas rentable et qu'une réduction substantielle de son prix serait probablement nécessaire pour pallier la forte incertitude associée aux estimations de ses effets cliniques.

Le Comité a passé en revue les facteurs pouvant avoir une influence sur la faisabilité de la mise en application d'une recommandation de remboursement du blinatumomab. Il a discuté de divers défis liés à la mise en œuvre et à la faisabilité de l'application d'une recommandation, entre autres, la tâche considérable de la coordination de la formation du personnel de pharmacie et des équipes de soins afin de prévenir des erreurs d'administration du médicament aux patients (hospitalisés ou externes); la formation intensive du personnel au protocole très complexe

de préparation du médicament qui nécessite d'enduire au préalable les parois des poches de perfusion avec l'agent stabilisant de solution fourni et le respect rigoureux de ce protocole par le personnel; ainsi que la surveillance et le traitement des effets toxiques. En outre, le CEEP indique qu'en raison de la complexité des protocoles de préparation et d'administration du blinatumomab, il se peut que seuls les centres de traitement qui disposent des ressources adéquates (p. ex. approvisionnement adéquat en pompes à perfusion ambulatoire, effectifs suffisants) soient en mesure d'offrir le traitement. Le CEEP constate par ailleurs que, pour des raisons logistiques, bon nombre de patients pourraient être traités en milieu hospitalier après les premiers cycles de traitement, ce qui exigera une coordination entre les établissements hospitaliers et extrahospitaliers, ainsi que l'accès à des services de soutien. La complexité du mode d'emploi du blinatumomab a également fait l'objet de discussions au sein du CEEP, étant donné les variations possibles des concentrations et des durées de stabilité du médicament selon les préparations, de même que des protocoles d'administration ou de préparation utilisés par les établissements de santé des provinces et des territoires selon leurs ressources locales. Les divers protocoles utilisés pourraient mener à un gaspillage de médicament, en particulier dans les centres qui traitent peu de patients et qui ne peuvent utiliser le contenu d'un même flacon pour plusieurs patients. Compte tenu de ces défis, le CEEP reconnaît que l'emploi du blinatumomab occasionnera beaucoup plus de dépenses et de besoins en ressources humaines que ceux pris en compte dans le modèle économique présenté par le demandeur. Le CEEP conclut que ces coûts additionnels auront pour effet d'accroître l'impact budgétaire du traitement par le blinatumomab.

## Les preuves en bref

Les délibérations du Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (CEEP du PPEA) de l'ACMTS ont porté sur :

- Une revue systématique du PPEA
- L'évaluation du modèle économique et de l'analyse d'impact budgétaire soumis par le fabricant
- Les recommandations du Groupe d'orientation clinique et du Groupe d'orientation économique du PPEA
- Les commentaires d'un groupe de défense des intérêts des patients (Société de leucémie et lymphome Canada [SLLC])
- Les commentaires de cliniciens inscrits
- Les renseignements fournis par le Groupe consultatif provincial (GCP) du PPEA.

Des commentaires sur la recommandation initiale du CEEP provenant du :

- GCP
- Demandeur (Amgen Canada)

La recommandation initiale du CEEP préconisait de rembourser le blinatumomab (Blinicyto) pour le traitement des adultes atteints de leucémie aigüe lymphoblastique à précurseurs B sans chromosome Philadelphie (Ph-), récidivante ou réfractaire (à la condition que le rapport coût/efficacité du traitement devienne acceptable). Selon la rétroaction au sujet de cette recommandation, le GCP appuie cette recommandation, tandis que le fabricant n'y est favorable qu'en partie seulement.

## Bénéfice clinique global

### Portée de la revue systématique du PPEA

La revue vise à évaluer l'efficacité et l'innocuité du blinatumomab en monothérapie, par rapport à un comparateur pertinent, dans le traitement d'adultes atteints de leucémie aigüe lymphoblastique (LAL) à précurseurs B sans chromosome Philadelphie, récidivante ou réfractaire.

### Études retenues : un essai clinique comparatif randomisé

La revue systématique du PPEA inclut un essai clinique comparatif randomisé, l'étude TOWER, qui compare l'efficacité et l'innocuité du blinatumomab à celles de la chimiothérapie chez des adultes présentant une leucémie aigüe lymphoblastique (LAL) à précurseurs B sans chromosome Philadelphie, récidivante ou réfractaire. Les patients ont été répartis au hasard selon un rapport 2:1 au traitement par le blinatumomab (n = 271) ou à un de quatre régimes standards de chimiothérapie (n = 134).

Le blinatumomab a été administré à raison de cycles de six semaines pour les traitements d'induction et de consolidation et de cycles de 12 semaines pour le traitement d'entretien. Pendant les phases d'induction et d'entretien, chaque cycle comporte quatre semaines de traitement et deux semaines sans traitement. Dans le traitement d'induction, le blinatumomab est administré à raison d'une dose quotidienne de 9 µg pendant la première semaine du premier cycle, puis d'une dose quotidienne de 28 µg les trois autres semaines du traitement. Le traitement d'entretien consiste en une perfusion continue de quatre semaines, administrée toutes les 12 semaines. Le traitement d'induction s'étend sur un maximum de deux cycles, le traitement de consolidation pendant un maximum de trois cycles et le traitement d'entretien pendant un maximum de 12 mois. Les patients passent aux

phases suivantes du traitement si leur taux de blastes est supérieur à 5 %. La chimiothérapie consiste en l'un des quatre régimes suivants, au choix des médecins chercheurs : 1) une combinaison de fludarabine, de cytosine arabinoside à forte dose et de facteur de stimulation des colonies granulocytaires avec ou sans anthracycline; 2) un schéma à base de cytosine arabinoside à forte dose; 3) un schéma à base de méthotrexate à forte dose; 4) un schéma à base de clofarabine. Le CEEP mentionne qu'à l'exception de la clofarabine, les comparateurs utilisés dans l'étude correspondent à ceux utilisés la plupart du temps dans la pratique clinique au Canada.

### Population étudiée : bon équilibre entre les groupes

Les caractéristiques initiales des patients étaient généralement bien équilibrées entre les groupes de traitement. L'âge moyen est de 41 ans, et 45 % des patients ont plus de 35 ans. La plupart des patients admis à l'essai présentent un indice fonctionnel (IF) selon l'*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 0 (35 % et 39 %) ou de 1 (49 % et 46 %) dans les groupes traités par le blinatumomab et la chimiothérapie, respectivement. Dans les deux groupes, une minorité de patients présentent un IF de 2 (15 %). Dans les groupes recevant le blinatumomab et la chimiothérapie respectivement, 35 % et 34 % des patients ont reçu une allogreffe de cellules souches, tandis que 42 % et 49 % n'ont suivi aucun traitement de sauvetage.

Parmi les patients assignés au hasard à la chimiothérapie, 25 (18,7 %) n'ont pas reçu le traitement, et 22 sur 134 (16,4 %) n'ont pas reçu le traitement à l'étude à leur demande. Malgré cette importante proportion de patients n'ayant pas reçu le traitement assigné, les caractéristiques démographiques et les résultats de l'essai ayant trait à la survie globale (SG), qui constitue le principal critère d'évaluation, sont les mêmes pour l'analyse en intention de traiter et l'analyse selon le protocole.

### Principaux résultats quant à l'efficacité : bénéfique de survie globale jusqu'à 18 mois, mais incertitude à plus long terme

Les délibérations du CEEP ont porté sur la SG en tant que principal critère d'évaluation de l'efficacité; la SG est également le principal critère d'évaluation de l'étude TOWER. Une amélioration significative de la SG sur le plan statistique et clinique a été rapportée dans le groupe de traitement par le blinatumomab comparativement à la chimiothérapie (SG médiane : 7,7 mois et 4,0 mois, respectivement; rapport des risques instantanés = 0,71; intervalle de confiance [IC] à 95 %, 0,55 à 0,93,  $P = 0,01$ ). L'ampleur de la différence en valeur absolue est de 3,7 mois en faveur du blinatumomab. Ce bénéfice persiste du 3<sup>e</sup> au 16<sup>e</sup> mois, puis l'on observe, à 18 mois, un chevauchement complet des courbes de KM relatives à la SG des deux groupes de patients. Sur la recommandation du comité indépendant de surveillance des données et de la sécurité, l'essai a été stoppé prématurément après une analyse intermédiaire prévue au protocole de 75 % du nombre total de décès requis — en raison du bénéfice observé conformément au seuil d'arrêt déterminé par la méthode d'O'Brien et de Fleming. Lors du réexamen de sa recommandation initiale, le CEEP a tenu compte de la rétroaction du demandeur à propos de l'interprétation des courbes de KM relatives à la SG. Le demandeur indique que les données recueillies au-delà de 18 mois concernent un faible nombre de patients; il faut donc user de prudence dans l'interprétation de la queue de ces courbes. Le CEEP partage cet avis et réitère qu'en l'absence de données probantes permettant de confirmer que ces courbes se séparent ultérieurement, il est possible, compte tenu de l'incertitude associée aux données existantes, que le traitement par le blinatumomab ne confère pas de bénéfice de SG au-delà de 18 mois. Fait à noter, un scénario prévoyant un bénéfice de SG au-delà de 18 mois a été examiné également en tant qu'élément de la plage inférieure des nouvelles estimations présentées par le GOE. Le demandeur indique aussi que le faible nombre de patients ayant permuté du groupe de traitement par la chimiothérapie à celui du blinatumomab (5 %) peut avoir eu un effet sur la forme des courbes de KM à leurs extrémités. Le CEEP est du même avis que le GOC, qui précise qu'aucune analyse à l'appui de cette possibilité n'a été présentée antérieurement; il est toutefois peu probable que la permutation des traitements ait un effet sur les courbes de KM, vu la faible proportion de patients (5,2 %) ayant reçu le blinatumomab à la progression de la maladie.

D'après les données provenant de l'étude, une proportion semblable de patients (24 %) a bénéficié d'une allogreffe de cellules souches dans les deux groupes de traitement. La censure des données relatives à la SG dans le cas de la greffe de cellules souches n'a pas d'incidence sur le bénéfice quant à ce paramètre. Comme l'étude n'a pas été conçue pour évaluer la capacité du blinatumomab de permettre aux patients d'attendre jusqu'à la greffe, le CEEP juge que les conclusions tirées de ces données ne peuvent être que limitées. Le CEEP indique que diverses raisons, indépendantes du traitement, peuvent expliquer pourquoi des patients ne peuvent pas recevoir de greffe et qu'il faudrait mener une étude pour déterminer dans quelle mesure le blinatumomab peut permettre d'assurer la transition jusqu'à la transplantation. Lors du réexamen de la recommandation initiale, le CEEP a relevé le commentaire du demandeur selon lequel le blinatumomab permet à un plus grand nombre de patients de recevoir une greffe de cellules souches. Le CEEP réaffirme que l'étude TOWER n'était pas conçue pour évaluer l'incidence du traitement par le blinatumomab sur la greffe de cellules souches. Dans sa rétroaction (ainsi que dans sa demande d'examen), le demandeur a mentionné les points suivants : « Les cliniciens considèrent que les patients qui sont en vie après deux ans ont plus de chances de survivre à long terme et que la plupart d'entre eux pourront retourner au travail et

apporter leur contribution à la société. » Le CEEP a pris en compte les commentaires du GOC qui indiquent qu'un tel scénario s'applique habituellement aux patients qui ont reçu une greffe de cellules souches, mais pas à ceux pour qui le seul traitement reçu a été la chimiothérapie. Les données dont on dispose n'ont toujours pas démontré que le blinatumomab permet d'assurer une survie à long terme, car le suivi passé deux ans est court; et de l'avis même du demandeur, la prudence reste de mise dans l'interprétation des résultats au-delà de 15 mois.

Les critères d'évaluation secondaires sont la rémission complète avec rétablissement hématologique complet dans les 12 semaines de l'instauration du traitement (33,6 % contre 15,7 %,  $P < 0,001$ ) et la rémission complète avec rétablissement hématologique complet, partiel ou incomplet dans les 12 semaines de l'instauration du traitement (43,9 % et 24,6 %,  $P < 0,001$ ), ces deux résultats étant supérieurs dans le groupe recevant le blinatumomab.

### Résultats rapportés par les patients : maintien de la qualité de vie, mais brève période de mesure

La qualité de vie liée à la santé (QVLS) a été mesurée à l'aide du questionnaire *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30* (EORTC QLQ-C30). On a mesuré le temps écoulé jusqu'à la détérioration de la QVLS, défini comme étant le laps de temps qui s'écoule entre le début du traitement et la survenue d'une détérioration correspondant à 10 points d'après le questionnaire EORTC QLQ-C30, ou à la survie sans évènement. Une variation de 10 points du score EORTC QLQ-C30, dans le sens d'une détérioration ou d'une amélioration, constitue ici la différence minimale d'importance clinique.

Les scores fonctionnels et les échelles d'évaluation des symptômes du questionnaire EORTC QLQ-C30 démontrent un changement significatif par rapport au départ avec le blinatumomab. L'on note un déclin important sur le plan clinique du fonctionnement physique, professionnel et social dans le groupe ayant reçu la chimiothérapie. Dans ce même groupe de traitement, l'échelle d'évaluation des symptômes illustre également une détérioration importante sur le plan clinique des symptômes suivants : fatigue, douleur, nausées et vomissements, perte d'appétit et diarrhée. Sous l'angle du laps de temps écoulé jusqu'à la détérioration de la QVLS, le blinatumomab fait mieux également pour ce qui est de l'état de santé général et de la QdV; du fonctionnement physique, professionnel, cognitif, émotionnel et social, ainsi que pour tous les symptômes, à l'exception de l'insomnie et de la fatigue. Les données de l'étude TOWER sur la QdV des patients recevant la chimiothérapie n'ont été recueillies que jusqu'à un maximum de trois mois après la répartition aléatoire.

Le Comité mentionne que le blinatumomab a permis de maintenir la qualité de vie contrairement à la chimiothérapie avec laquelle on a observé le déclin d'un certain nombre de scores. Le CEEP précise toutefois que l'on ignore l'effet à long terme du blinatumomab sur la QdV des patients, car la majorité des données concernant ce paramètre ne portent que sur les 28 premiers jours de traitement. En reconsidérant sa recommandation initiale, le CEEP a pris en compte la rétroaction du demandeur au sujet de la longueur de la période de mesure de la QdV dans l'étude TOWER. Le CEEP constate que les données sur la QdV n'ont été recueillies que jusqu'à un maximum de trois mois après la répartition aléatoire dans le groupe de la chimiothérapie. Par conséquent, une part importante de la détérioration de la QdV notée dans ce groupe peut être attribuée à la durée du traitement, qui n'était que d'un cycle chez la majorité de patients, puisque les données recueillies à trois mois ne concernent que deux patients. Les résultats dont on dispose sur la QdV reposent par conséquent sur des mesures effectuées durant les 28 premiers jours de traitement. Le CEEP précise que les améliorations notées quant aux symptômes de la maladie et aux effets secondaires du traitement sont importantes pour les patients. Les cliniciens inscrits sont également d'avis que les résultats démontrent que le blinatumomab améliore la QdV des patients. De façon générale, le CEEP considère que le maintien de la QdV par le blinatumomab est un résultat important.

### Innocuité : toxicité accrue

Le Comité a délibéré sur les évènements indésirables observés lors de l'étude TOWER. Les évènements indésirables mortels sont en proportions semblables (19 % et 17 %) dans les groupes du blinatumomab et de la chimiothérapie, respectivement. Le taux d'incidents indésirables de grade 3 ou 4 est également semblable dans les deux groupes (taux respectifs de 86,5 % et 91,7 %). Davantage de patients recevant le blinatumomab ont subi des évènements indésirables graves (EIG), par rapport à ceux traités par la chimiothérapie (62 % contre 45 %). Cependant, lorsque l'on effectue un ajustement en fonction de la durée d'exposition aux traitements, le taux d'EIG par 100 patients-année est de 349,4 avec le blinatumomab et de 641,9 avec la chimiothérapie. Un syndrome de libération des cytokines n'ayant pas entraîné d'interruption du traitement a été rapporté chez 13 (4,9 %) patients traités avec le blinatumomab. Parmi les évènements associés au syndrome de libération des cytokines, 7 (2,6 %) ont été considérés comme des EIG. On n'a pas observé de syndrome de libération des cytokines dans le groupe traité par la chimiothérapie. Les infections de grade 3 ou 4 sont moins fréquentes avec le blinatumomab, tandis que les infections et les infestations graves sont de fréquence semblable dans les deux groupes. Le blinatumomab est aussi associé à un profil unique d'effets secondaires neurologiques potentiellement graves (p. ex., encéphalopathie ou troubles psychiatriques). Dans l'essai, les évènements neurologiques de grade 3 ou plus ont été signalés chez

25 patients (9,4 %) traités par le blinatumomab et chez 9 patients (8,3 %) traités par la chimiothérapie. Des abandons du traitement en raison d'événements neurologiques ont été observés chez 4 % et 1 % des patients traités par le blinatumomab et la chimiothérapie, respectivement.

Le CEEP a également examiné le profil de toxicité du blinatumomab et a conclu à la toxicité accrue de ce médicament par rapport à la chimiothérapie. Le Comité note que les patients souhaitent pouvoir mieux maîtriser les effets secondaires du traitement. Les patients et les médecins traitants (oncologues ou hématologues) devront donc prendre en considération l'incidence accrue d'EIG et du syndrome de libération des cytokines avec le blinatumomab.

### Besoin et fardeau de la maladie : nécessité de prolonger la survie

La LAL représente environ 15 % des cas de leucémie aigüe chez l'adulte. L'âge et les caractéristiques cytogénétiques sont généralement considérés comme les facteurs les plus importants pour le pronostic de la maladie. Les patients qui présentent une hausse du nombre de globules blancs, ainsi que ceux qui sont âgés de plus de 34 ans sont exposés à un risque accru d'issues indésirables. Contrairement au traitement d'attaque, il n'existe pas de traitement standard de la LAL à précurseurs B, récidivante ou réfractaire. À ce stade de la maladie, le pronostic est sombre, et lorsque la chimiothérapie de sauvetage n'aboutit pas à une rémission, la survie prolongée est rare. Les options thérapeutiques offertes comprennent le traitement de sauvetage (c.-à-d., un traitement en deuxième intention) par une polychimiothérapie qui n'a pas été administrée au préalable (p. ex., les protocoles hyper-CVAD, FLAG-Ida, Cy VP16, entre autres) dans le but d'induire une rémission et, si possible, de la consolider par une allogreffe de CSH à visée curative. On rapporte des taux de réussite de 40 % à 60 % avec les schémas thérapeutiques de réinduction, et les taux sont légèrement plus élevés après la première rechute qu'à des stades plus avancés de la maladie. On encourage l'allogreffe de CSH le plus tôt possible chez les patients atteints de LAL récidivante ou réfractaire, car le traitement de sauvetage administré seul ne guérit pas la maladie. Les patients chez qui le traitement de réinduction échoue ou pour lesquels l'allogreffe n'est pas envisageable à cause d'une comorbidité ou de l'absence d'un donneur compatible ne disposent d'aucun traitement curatif et sont donc traités à des fins palliatives. La survie de cette cohorte de patients atteints de LAL récidivante ou réfractaire est limitée, et il faut donc continuer à chercher des traitements capables de prolonger leur survie.

### Commentaires des cliniciens inscrits : besoin de traitements efficaces

Le Comité a délibéré sur la rétroaction d'un clinicien qui rappelle que la LAL est une maladie rare. Les traitements standards offerts actuellement au Canada sont les protocoles de chimiothérapie hyper-CVAD ou FLAG-Ida, suivis de la greffe de cellules souches. Selon le clinicien, le blinatumomab est supérieur à divers protocoles de traitement standards et on s'attend à ce qu'il permette à un plus grand nombre de patients de recevoir une greffe de cellules souches. Le clinicien indique également que le profil de toxicité du blinatumomab, différent de celui des chimiothérapies, sera probablement plus facile à gérer pour les patients que celui de la chimiothérapie, en particulier après la greffe. Le respect des protocoles fournis par le fabricant relativement à l'emploi du blinatumomab devrait faciliter la prise en charge des effets toxiques. Le CEEP précise que les autorités sanitaires devront gérer la formation du personnel à la prise en charge des effets toxiques au moment de la mise en œuvre du traitement par le blinatumomab. Le CEEP a pris note d'autres commentaires du clinicien à propos des coûts du blinatumomab, pour lesquels on prévoit une gestion plus facile dans le cadre d'une administration du traitement en ambulatoire. Comme le souligne le GCP, compte tenu des défis importants que pose l'administration du traitement dans le cadre de services externes, le CEEP conclut que la plupart des patients recevront probablement le blinatumomab en milieu hospitalier, au moins pendant les phases d'induction et de consolidation.

### Valeurs et attentes des patients

#### Valeurs des patients atteints de leucémie aigüe lymphoblastique : maîtrise des symptômes et de la maladie

Le CEEP a passé en revue les commentaires transmis par le groupe de défense des intérêts des patients et note que les patients ressentent divers symptômes liés à la maladie, qui ont des répercussions importantes sur leur vie quotidienne, notamment la fatigue extrême qui nuit le plus à leurs activités. La fatigue, la fièvre, les sueurs nocturnes et la perte de poids sont par ailleurs les symptômes courants que les patients souhaitent pouvoir maîtriser. La perte d'intimité physique et émotionnelle fait également partie des symptômes éprouvés fréquemment au cours de la maladie. Dans l'ensemble, les patients rapportent que les symptômes liés à la maladie ont une grande incidence sur leur vie.

Les aidants interrogés ont fait part des répercussions émotionnelles négatives causées par le diagnostic de leur proche. Ils éprouvent un certain degré d'inquiétude à l'égard du diagnostic et du traitement. Ils doivent en outre ajuster fréquemment leur emploi du temps pour pouvoir prendre soin de leur proche, ils se sentent souvent seuls et éprouvent des émotions négatives qui interfèrent avec leur santé et leur vie personnelle.

Dans le cadre de ses délibérations sur les renseignements transmis par les patients, le CEEP a relevé que la maîtrise de la maladie et des symptômes revêt de l'importance aux yeux des patients. Les résultats de l'étude TOWER répondent à ces attentes, puisque le blinatumomab permet de maintenir la QdV, contrairement à la chimiothérapie qui est associée à une détérioration de ce paramètre. Le CEEP relève toutefois que les EIG et le syndrome de libération des cytokines sont plus fréquents avec le blinatumomab.

### Valeurs des patients au sujet du traitement : prise en charge des effets secondaires liés au traitement

D'après les patients, les principaux traitements utilisés sont la chimiothérapie, la thérapie ciblée et l'allogreffe de cellules souches. Tous les patients se plaignent d'éprouver des effets secondaires variables liés aux traitements. Les effets secondaires fréquemment observés avec les traitements actuels comprennent la douleur, les nausées et les vomissements, la fatigue, les infections/affections non liées au cancer, ainsi que les effets secondaires sur la fertilité et la sexualité. La plupart des effets secondaires sont passagers et s'atténuent dès que l'organisme s'adapte au traitement ou que le traitement est terminé. Comme les traitements sont parfois administrés directement dans le canal rachidien, certains patients rapportent que les ponctions lombaires constituent la partie du traitement la plus difficile à supporter. Tous les répondants ont présenté une forme quelconque d'infection ou de maladie sans lien avec le cancer, qui dans certains cas a eu des répercussions durables. Les patients n'ont pas de difficultés d'accès au traitement et plus des deux tiers des répondants ont indiqué que le traitement actuel avait permis de maîtriser les symptômes liés au cancer.

Les patients ont exprimé le souhait de pouvoir maîtriser les symptômes suivants grâce au traitement par le blinatumomab : fatigue, douleur, ecchymoses ou saignements, engourdissements et fourmillements, perte d'appétit, fièvre ou sueurs nocturnes, grosseurs, et éruptions ou altérations cutanées. Les patients sont prêts à tolérer des effets secondaires à court terme comme les nausées, la diarrhée, l'œdème et la perte d'appétit, mais pas des effets secondaires plus graves comme la douleur, les ecchymoses et les saignements. Parmi les trois patients déjà traités par le blinatumomab, deux n'ont souffert d'aucun autre effet secondaire lié au traitement et un n'a plus eu besoin de prendre des médicaments antiémétiques pendant le traitement.

Dans l'ensemble, le CEEP note que la prise en charge des effets secondaires associés aux traitements actuels est importante pour les patients. Malgré la recrudescence des EIG observée avec le blinatumomab, qui va à l'encontre des valeurs des patients, le CEEP reconnaît que l'amélioration de la SG et le maintien de la QdV représentent à leurs yeux des résultats importants.

## Évaluation économique

### Modèle économique présenté : analyse cout/utilité

Le Groupe d'orientation économique (GOE) du PPEA a réalisé une analyse cout/efficacité et une analyse cout/utilité du traitement par le blinatumomab comparativement aux traitements actuellement offerts aux patients atteints de LAL à précurseurs B, Ph-, récidivante ou réfractaire. Le traitement comparateur comprend un traitement de sauvetage par chimiothérapie hyper-CVAD (chimiothérapie combinée). Le modèle présenté est un modèle de survie avec partition à quatre états de santé.

### Fondement du modèle économique : sous-estimation des couts supplémentaires associés à l'administration du médicament

Les principaux couts examinés dans le cadre de l'analyse sont les couts liés à l'acquisition du médicament, à l'administration du traitement en milieu hospitalier, aux changements des poches de perfusion par le personnel infirmier, au traitement de sauvetage, à la greffe de cellules souches, aux soins palliatifs, au gaspillage et les couts encourus après la progression de la maladie. Les principaux paramètres cliniques sont la SG, le taux de réponse initial, la survie sans évènement et les utilités, qui sont tous basés sur les résultats de l'étude TOWER, extrapolés durant la vie des patients.

Le Comité a discuté des divers défis liés à la mise en œuvre de l'administration du blinatumomab dans le cadre de services externes et constate que bon nombre de patients pourraient devoir être traités en milieu hospitalier jusqu'à ce que les établissements de santé acquièrent une plus grande expérience du traitement par le blinatumomab. Selon le modèle soumis, les patients ne sont hospitalisés que pendant les 12 premiers jours des cycles 1 et 2 du traitement. Le CEEP juge donc que le cout différentiel de l'administration du médicament est nettement sous-estimé. Il convient également que les couts associés au mode d'administration et au système de soins de santé sont aussi sous-

estimés, car le modèle ne prend en compte que les visites du personnel infirmier pour changer les poches de perfusion, ce qui exclut la préparation complexe des doses et le temps requis pour changer les poches. En revanche, le coût des pompes à perfusion est pris en compte.

### Coûts liés au médicament : coûts élevés du médicament, notamment par rapport au traitement de sauvetage

Un flacon de 38,5 µg de blinatumomab coûte 2 978,27 \$. À raison d'une dose quotidienne recommandée de 9 µg pendant la première semaine, puis de 28 µg, de la deuxième à la quatrième semaine du premier cycle, et de tous les cycles ultérieurs d'une durée de quatre semaines, le coût du blinatumomab pour le premier cycle est de 1 701,86 \$ par jour et de 47 652 \$ par cycle de 28 jours. À partir du deuxième cycle, le coût du blinatumomab est de 1 985,50 \$ par jour et de 55 594 \$ par cycle de 28 jours.

La chimiothérapie hyper-CVAD est une polychimiothérapie. D'après le protocole utilisé par l'hôpital Sunnybrook et les données sur les coûts provenant de Quintile IMS Delta PA, le coût de la chimiothérapie hyper-CVAD est de 225,60 \$ par jour et de 6 316,72 \$ par cycle de 28 jours. Dans le modèle soumis, le demandeur a utilisé le protocole de l'hôpital Princess Margaret et les renseignements sur les coûts établis par Sunnybrook, McKesson et le programme de médicaments de l'Ontario. Le coût de la chimiothérapie hyper-CVAD est de 1 383,50 \$ par cycle, et un cycle dure en moyenne 18,9 jours. D'après ces renseignements, la chimiothérapie hyper-CVAD coûte 73,20 \$ par jour et 2 049,63 \$ par cycle de 28 jours.

### Rapport coût/efficacité estimatif : extrapolation du bénéfice de SG

Le Comité a délibéré sur la rentabilité du blinatumomab et a conclu à sa non-rentabilité par rapport à la chimiothérapie hyper-CVAD. Le Comité note qu'un certain nombre d'hypothèses de nature clinique présentées dans le modèle surestiment le bénéfice à long terme prévu avec le blinatumomab. Plus précisément, le CEEP note que l'utilisation d'un horizon temporel de 50 ans, l'extrapolation du bénéfice sur la survie au-delà de la période de l'essai et le choix d'un modèle paramétrique pour extrapoler la survie à long terme influent tous de manière déterminante sur le RCED. Le CEEP note que les données sur la survie de l'étude TOWER ne couvrent que 24 mois. Le Groupe d'orientation clinique du PPEA est d'avis qu'un horizon temporel de dix ans est plus plausible d'un point de vue clinique dans cette population de patients. Lors du réexamen de sa recommandation initiale, le CEEP a tenu compte de la rétroaction du demandeur à propos de la réduction de l'horizon temporel de 50 ans (utilisé dans le scénario de référence) à 10 ans. Comme les données de l'étude TOWER sur la survie ne sont disponibles que jusqu'à 24 mois, le GOE s'en remet à la recommandation du GOC d'utiliser un horizon temporel plus court. Le GOC juge que l'horizon temporel de dix ans permet d'obtenir une estimation plus prudente et plus plausible sur le plan clinique de la survie de cette population de patients. En outre, même si les dernières lignes directrices de l'ACMTS recommandent de « fonder l'horizon temporel de l'analyse sur des considérations conceptuelles d'après l'histoire naturelle de la maladie ou l'effet escompté de l'intervention », elles indiquent également que, dans les cas où l'extrapolation est nécessaire pour estimer les effets à long terme, des sources externes de données, des renseignements sur la biologie de la maladie, ou l'avis de cliniciens spécialisés peuvent aider à déterminer si l'extrapolation est plausible. Aussi, pour estimer la survie à long terme à partir de prévisions établies pour une cohorte historique, le fabricant a eu recours à un modèle paramétrique. Le GOE a modifié ce modèle de manière à obtenir la meilleure concordance statistique avec les données de l'étude TOWER. En dernier lieu, les courbes de Kaplan-Meier relatives à la SG illustrent apparemment la convergence de la SG des patients des deux groupes de traitement aux alentours des mois 15 à 18. Compte tenu de ces données, le bénéfice à long terme du blinatumomab sur la SG est incertain. Pour tenir compte de cette incertitude, le GOE a postulé que le bénéfice de SG au-delà de la période de l'essai (après 18 mois) est semblable dans les groupes de traitement. L'application de ces changements a pour effet d'accroître la valeur estimée du RCED de 72 488 \$ dans le scénario de référence à près de 1 million \$/AVAQ. Lors du réexamen de sa recommandation initiale, le CEEP a relevé la rétroaction du demandeur à propos de l'interprétation des courbes de KM relatives à la SG. Le CEEP partage l'avis du demandeur selon lequel il faut user de prudence dans l'interprétation de la queue des courbes de KM, vu le faible nombre de patients pour lesquels on a recueilli des données au-delà de 18 mois. Le CEEP réitère qu'il n'existe aucune preuve à long terme qui permet d'affirmer que les courbes de SG se séparent après 18 mois ou que le blinatumomab offre un avantage soutenu. Compte tenu de l'incertitude inhérente aux données, il est possible que le bénéfice de SG ne soit pas maintenu après 18 mois. Le CEEP réaffirme qu'il est prudent de ne pas modéliser le bénéfice sur la SG au-delà de 18 mois. Il note également que la fourchette des nouvelles estimations présentées par le GOE permet de rendre compte de l'incertitude associée aux données cliniques, notamment une estimation inférieure reposant sur l'hypothèse d'un maintien du bénéfice sur la SG au-delà de 18 mois et une estimation supérieure se basant sur l'absence de bénéfice après 18 mois. Le CEEP juge que les estimations de la SG à long terme ont la plus grande incidence sur le RCED; en l'absence de données sur la SG à plus longue échéance, le CEEP n'est donc pas en mesure de déterminer la valeur réelle du RCED. Le demandeur a également remis en question l'utilisation d'un modèle log-logistique par le GOE

pour extrapoler la survie à long terme. Le demandeur explique que l'utilisation de la courbe de Gompertz repose sur une combinaison de facteurs, dont l'examen visuel, la plausibilité clinique et l'ajustement statistique, conformément aux lignes directrices de l'ACMTS. Le GOE réaffirme que le choix de la courbe de Gompertz se fonde principalement sur la plausibilité à long terme des prévisions comparativement à une cohorte historique. Le CEEP souligne que le choix du modèle paramétrique a une forte influence sur le RCED et appuie le GOE dans sa méthode d'étude de l'incertitude associée aux hypothèses à long terme en utilisant la courbe log-logistique pour la limite supérieure et la courbe de Gompertz pour la limite inférieure des estimations provenant de la nouvelle analyse. Le CEEP note également que l'utilisation d'un modèle log-logistique à la limite supérieure a peu d'effet sur le RCED, étant donné qu'aucun bénéfice de survie n'est prévu après 18 mois. En outre, le CEEP précise que le coût additionnel du traitement par le blinatumomab est probablement sous-estimé dû au fait que l'on tient pour acquis que la plupart des traitements seront administrés en ambulatoire et que seul le coût attribuable aux changements des poches de perfusion par le personnel infirmier a été inclus dans les coûts d'administration du médicament. Le CEEP conclut que le blinatumomab n'est pas rentable et qu'une réduction substantielle du prix de ce médicament sera nécessaire pour améliorer sa rentabilité et pallier l'incertitude liée aux estimations de son effet clinique.

## Faisabilité de l'adoption

### Aspects à prendre en considération dans la mise en œuvre et impact budgétaire : des coûts et des ressources humaines considérables

Le Comité a examiné les facteurs influençant la faisabilité de la mise en application d'une recommandation de remboursement du blinatumomab. Le GCP a souligné les divers défis posés par l'application d'une telle recommandation, dont les suivants : la coordination complexe nécessaire de la formation du personnel de pharmacie et des équipes de soins afin de prévenir les erreurs médicamenteuses; la formation intensive du personnel au protocole complexe de préparation du blinatumomab qui nécessite d'enduire au préalable les parois des poches de perfusion avec l'agent stabilisateur de solution fourni, et le respect rigoureux de ce protocole par le personnel; ainsi que la surveillance et la prise en charge des effets toxiques. Ces préoccupations sont partagées par les cliniciens inscrits qui ont indiqué que les toxicités observées avec le blinatumomab sont différentes de celles de la chimiothérapie. Par conséquent, il sera important d'adhérer rigoureusement aux protocoles de prise en charge des effets toxiques pour maîtriser ces effets liés au traitement, qui sont accrus d'après les résultats de l'étude TOWER.

Le Comité a examiné les facteurs influençant la faisabilité de la mise en application d'une recommandation de remboursement du blinatumomab. Divers défis liés à la mise en œuvre et à la faisabilité de l'application d'une telle recommandation ont été discutés, entre autres, la coordination complexe nécessaire de la formation du personnel de pharmacie et des équipes de soins afin de prévenir des erreurs d'administration du médicament aux patients (hospitalisés ou externes); la formation intensive du personnel au protocole très complexe de préparation du médicament qui nécessite d'enduire au préalable les parois des poches à perfusion avec l'agent stabilisateur de solution fourni, et le respect rigoureux de ce protocole par le personnel; ainsi que la surveillance et la prise en charge des effets toxiques. Le CEEP ajoute qu'en raison de la complexité de la préparation et de l'administration du blinatumomab, seuls les centres de traitement qui disposent des ressources adéquates (p. ex., approvisionnement adéquat en pompes à perfusion ambulatoire, effectifs suffisants) pourraient être en mesure d'offrir le traitement. De plus, le CEEP note que, pour des raisons logistiques, il est possible que de nombreux patients soient traités en milieu hospitalier à l'issue des premiers cycles de traitement, et que l'administration du blinatumomab en ambulatoire exige de coordonner les services entre les établissements hospitaliers et extrahospitaliers, l'accès des patients à des services de soutien en cas de problèmes avec les pompes à perfusion électroniques, ainsi que les visites fréquentes aux centres de traitement pour effectuer le changement des poches et la programmation adéquate des pompes. La complexité du protocole d'administration du blinatumomab a également fait l'objet de discussions au sein du CEEP, étant donné les variations possibles des concentrations et des durées de stabilité du médicament selon les préparations, de même que des protocoles d'administration ou de préparation utilisés par les établissements de santé selon leurs ressources locales. Il est possible que certaines autorités sanitaires choisissent un approvisionnement en blinatumomab pour 96 heures, et que d'autres adoptent des durées de perfusion différentes (p. ex., toutes les 48 ou 72 heures). Ces divers protocoles nécessitent d'utiliser des débits de perfusion différents en fonction de la concentration de blinatumomab dans le produit préparé. Ces variations pourraient mener à un gaspillage de médicament, en particulier dans les centres qui traitent peu de patients et qui ne peuvent utiliser le contenu d'un même flacon pour plusieurs personnes. Compte tenu de ces défis, le CEEP concède que l'emploi du blinatumomab occasionnera beaucoup plus de dépenses et de besoins en ressources humaines que ceux pris en compte dans le modèle économique présenté par le demandeur. Le CEEP convient en outre que ces coûts additionnels auront pour effet d'accroître l'impact budgétaire du traitement par le blinatumomab. Lors du réexamen de sa recommandation initiale, le CEEP a pris note de la rétroaction du demandeur indiquant que les préoccupations relatives aux nombreuses ressources requises pour l'administration du blinatumomab ne s'appliquent plus, car les centres de traitement canadiens ont une certaine expérience de l'utilisation de ce médicament depuis la mise en place de programmes d'accès compassionnel et l'émission de la recommandation initiale du CEEP de rembourser ce

médicament. Le Comité prend note de ces commentaires et réitère que l'expérience de l'utilisation du blinatumomab ne lève pas les inquiétudes entourant la complexité et la quantité exceptionnellement élevée des ressources nécessaires pour préparer et administrer ce médicament, ainsi que pour maîtriser ses effets indésirables.

Le Comité mentionne la recommandation antérieure de remboursement du blinatumomab pour les patients atteints de LAL à précurseurs B sans chromosome Philadelphie, récidivante ou réfractaire, ayant déjà subi au moins deux traitements systémiques. Compte tenu des données de l'étude TOWER, le CEEP estime que l'usage du blinatumomab sera probablement autorisé après une première rechute. Ce commentaire recoupe celui des cliniciens inscrits qui préconisent le recours aux meilleurs traitements disponibles aux premiers stades de la maladie. Le CEEP reconnaît toutefois que le blinatumomab pourrait combler un besoin limité dans le temps des patients déjà soumis à des traitements systémiques de première et de deuxième intention.

## Renseignements sur le médicament et la maladie

<b>Médicament</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Le premier anticorps bispécifique mobilisateur de lymphocytes T construit selon la technologie BiTE®</li> <li>38,5 µg/flacon</li> <li>Posologie recommandée de 9 µg/jour pendant la première semaine, puis de 28 µg/jour pendant trois semaines, suivies de deux semaines sans traitement, puis de quatre cycles ultérieurs à raison d'une dose quotidienne de 28 µg pendant quatre semaines (chaque cycle étant suivi d'une période sans traitement de deux semaines)</li> </ul>
<b>Cancer</b>	Leucémie aigüe lymphoblastique à précurseurs B sans chromosome Philadelphie, récidivante ou réfractaire
<b>Faits et chiffres sur la maladie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Représente 15 % des cas de leucémie aigüe chez l'adulte</li> <li>Lourd fardeau des symptômes et répercussions sur la qualité de vie des patients</li> <li>Pronostic médiocre et survie prolongée extrêmement rare</li> </ul>
<b>Traitement de référence actuel</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Polychimiothérapie de sauvetage (p. ex., chimiothérapie hyper-CVAD ou toute chimiothérapie non utilisée en première intention) suivie, si possible, d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.</li> </ul>
<b>Limite du traitement actuel</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Incidence limitée sur le pronostic à long terme des patients, car la plupart d'entre eux décèdent des suites de leur maladie.</li> </ul>

## 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>r</sup> Anil Abraham Joy, oncologue
D <sup>r</sup> Paul Hoskins, oncologue (vice-président)	Karen MacCurdy Thompson, pharmacienne
D <sup>r</sup> Scott Berry, oncologue	Valerie McDonald, patiente suppléante
D <sup>r</sup> Kelvin Chan, oncologue	Carole McMahan, patiente
D <sup>r</sup> Matthew Cheung, oncologue	D <sup>re</sup> Catherine Moltzan, oncologue
D <sup>r</sup> Craig Earle, oncologue	Jo Nanson, patiente
D <sup>r</sup> Allan Grill, médecin de famille	D <sup>re</sup> Marianne Taylor, oncologue
Don Husereau, économiste de la santé	Danica Wasney, pharmacienne

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

- Jo Nanson, qui n'était pas présente à la réunion.

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

- Jo Nanson, Anil Abraham, Danica Wasney, Kelvin Chan et Allan Grill, qui n'étaient pas présents à la réunion.

### Conflits d'intérêts

Les membres du CEEP 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 CEEP du site Web de l'ACMTS et les membres du CEEP doivent l'actualiser le cas échéant et divulguer les conflits d'intérêts au fur et à mesure. Pour ce qui est de l'examen du blinatumomab (Blinicyto) dans le traitement de la leucémie aigüe lymphoblastique chez l'adulte, quatre membres sont en conflit d'intérêts réel, possible ou perçu et, conformément aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts, aucun d'eux 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 CEEP, 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.

### Usage de la présente recommandation

La présente recommandation du CEEP ne saurait tenir lieu d'avis ou de conseils professionnels. Elle se veut utile aux dirigeants et aux décideurs du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. La recommandation, à laquelle des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusée à titre d'information et d'éducation exclusivement et elle ne saurait remplacer le discernement ou le jugement du clinicien dans la prise en charge d'un patient en particulier, un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions ni l'avis ou l'opinion en bonne et due forme d'un médecin.

### Avis de non-responsabilité

Le PPEA n'offre pas de garantie, et ne saurait être tenu responsable, quant à l'exactitude, à l'exhaustivité ou à l'utilité de l'information, des médicaments, des thérapies, des traitements, des produits, des processus ou des services dont il est question ici. L'information est fournie telle quelle et il revient à l'utilisateur de la vérifier et de consulter un

médecin pour savoir si elle s'applique dans son cas. Le PPEA ne saurait être tenu responsable de l'utilisation qui est faite de l'information contenue dans le présent document. Celui-ci se compose d'interprétations, d'analyses et d'opinions à propos de l'information provenant de sociétés pharmaceutiques, de comités de thérapie du cancer et d'autres sources. Le PPEA n'est pas responsable de l'utilisation de ces interprétations, analyses et opinions. Conformément aux principes directeurs qui ont présidé à la création du PPEA, toute constatation énoncée par lui n'est pas contraignante pour un organisme ou un bailleur de fonds. Le PPEA décline par les présentes toute responsabilité quant à l'utilisation faite des rapports qu'il produit (il est ici entendu que le mot « utilisation » désigne, sans toutefois s'y limiter, la décision d'un bailleur de fonds ou d'un autre organisme de faire sienne ou de passer outre une interprétation, une analyse ou une opinion énoncée dans un document du PPEA).