

COMITÉ D'EXPERTS EN EXAMEN DU PPEA (CEEP)

Recommandation finale au sujet de l'inotuzumab ozogamicine (Besponsa) dans le traitement de la leucémie aigüe lymphoblastique

Médicament	Inotuzumab ozogamicine (Besponsa)
Critère de remboursement demandé	Le traitement de la leucémie aigüe lymphoblastique (LAL) à précurseurs B, récidivante ou réfractaire
Demandeur	Pfizer Canada
Fabricant	Pfizer Canada
Date de l'avis de conformité	15 mars 2018
Date de présentation de la demande	13 novembre 2017
Parution de la recommandation initiale	3 mai 2018
Parution de la recommandation finale	6 juillet 2018

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

La présente recommandation finale du Comité d'experts en examen (CEEP) du PPEA se fonde sur le réexamen de la recommandation initiale et la rétroaction des parties prenantes admissibles, et a préséance sur la recommandation initiale.

Cout du médicament	
<p>Cout approximatif du médicament par patient, par mois (28 jours) :</p> <p>Prix courant soumis de 14 405,85 \$ par flacon de 0,90 mg</p>	<p>Cout de l'inotuzumab ozogamicine :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cycle 1 : 2 743,97 \$ par jour ou 57 623,40 \$ par cycle de 21 jours. • À partir du cycle 2 : 1 543,48 \$ par jour ou 43 217,55 \$ par cycle de 28 jours. • À partir du cycle 2 chez les patients qui n'ont pas obtenu de réponse complète (RC) : 2 057,98 \$ par jour ou 57 623,40 \$ par cycle de 28 jours. <p>Remarque : les couts sont calculés pour une surface corporelle moyenne de 1,7 m² et tiennent compte du gaspillage de médicament.</p>

Recommandation du CEEP	
	<p>Le CEEP recommande le remboursement de l'inotuzumab ozogamicine (Besponsa) dans le traitement de la leucémie aigüe lymphoblastique (LAL) à précurseurs B récidivante ou réfractaire, sous réserve de la condition suivante :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Acceptabilité du rapport cout/efficacité du traitement par l'inotuzumab ozogamicine. <p>Si la condition susmentionnée n'est pas remplie, le CEEP ne préconise pas le remboursement du médicament. Les patients admissibles au remboursement doivent être atteints de LAL à précurseurs B récidivante ou réfractaire à chromosome Philadelphie positif ou négatif (Ph+ ou Ph-) et présenter un indice fonctionnel satisfaisant. Les patients atteints de LAL à chromosome Ph+ doivent avoir connu un échec au traitement par au moins un inhibiteur de tyrosine kinase de deuxième ou de troisième génération et avoir reçu une polychimiothérapie d'induction classique avant de recevoir le traitement par l'inotuzumab ozogamicine. Le traitement devrait se poursuivre jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable ou la progression de la maladie pendant un maximum de trois cycles, si le patient est en attente d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH). Si une greffe de CSH n'est pas programmée et que le patient obtient une réponse complète (RC) ou une réponse complète avec récupération hématologique incomplète (RCi) en l'absence de maladie résiduelle minimale décelable, le traitement peut se poursuivre pendant un maximum de six cycles.</p> <p>Le CEEP formule cette recommandation parce qu'il est convaincu que l'inotuzumab ozogamicine présente un bénéfice clinique net global, comparativement à la chimiothérapie, compte tenu de l'allongement d'importance clinique de la survie sans progression (SSP), du profil de toxicité modérée et acceptable du médicament et de l'absence de détérioration de la qualité de vie (QDV) en général. Cependant, le Comité reconnaît qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative sur le plan de la survie globale (SG) entre le traitement par l'inotuzumab ozogamicine et la chimiothérapie. Il fait part de son incertitude quant à l'efficacité de l'inotuzumab ozogamicine par rapport au blinatumomab sur le plan de résultats ayant un poids décisionnel important comme la SG, la SSP et la QDV, en raison de l'absence de données directes ou indirectes robustes sur l'efficacité.</p> <p>Le CEEP conclut également que l'inotuzumab ozogamicine répond aux valeurs des patients parce qu'il permet de prolonger la SSP et n'a pas d'effet néfaste sur la QDV en général.</p>

	<p>Le CEEP conclut qu'au prix soumis, l'inotuzumab ozogamicine ne peut pas être considéré comme rentable comparativement à la chimiothérapie, et qu'une réduction substantielle du prix de ce médicament sera donc nécessaire pour amener son rapport cout/efficacité à un niveau acceptable. Le Comité note la forte incertitude associée aux estimations du rapport cout/efficacité de l'inotuzumab ozogamicine comparativement au blinatumomab, due à l'absence de données comparatives directes ou indirectes robustes sur l'efficacité des traitements dans l'évaluation économique présentée.</p>
<p>Prochaines étapes possibles pour les parties prenantes</p>	<p>Négociations tarifaires visant à améliorer le rapport cout/efficacité Comme le CEEP reconnaît le bénéfice clinique net du traitement par l'inotuzumab ozogamicine pour les patients atteints d'une LAL à chromosome Ph+ ou Ph-, récidivante ou réfractaire, il propose aux autorités sanitaires de négocier d'autres ententes de prix ou structures de cout afin d'amener le rapport cout/efficacité du médicament à un niveau acceptable.</p> <p>Répercussions probables du gaspillage et de l'impact budgétaire sur la faisabilité de l'adoption Le nombre de flacons requis pour traiter un patient (qui dépend de la quantité de médicament extractible par flacon et de la surface corporelle du patient) a une influence déterminante sur l'impact budgétaire. 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 de l'inotuzumab ozogamicine.</p> <p>Besoin temporaire de l'inotuzumab ozogamicine chez les patients qui reçoivent une chimiothérapie combinée comme traitement de sauvetage en deuxième intention ou au-delà Au moment de la mise en application d'une recommandation de remboursement de l'inotuzumab ozogamicine, les autorités sanitaires auraient sans doute intérêt à se pencher sur la question du besoin limité dans le temps du traitement chez les patients qui reçoivent une chimiothérapie combinée comme traitement de sauvetage en deuxième intention ou au-delà. Cet accès limité dans le temps devrait être réservé aux patients qui répondent par ailleurs aux critères d'admissibilité au remboursement.</p> <p>Séquence optimale d'administration de l'inotuzumab ozogamicine et des autres traitements offerts Comme il n'y a pas de données probantes issues d'essais cliniques permettant de déterminer la séquence optimale d'administration de l'inotuzumab ozogamicine et des autres médicaments offerts dans le traitement de la LAL à précurseurs B récidivante ou réfractaire, la séquence optimale de ces traitements n'est pas connue. Il n'existe pas de données de comparaison directe sur l'efficacité et l'innocuité de l'inotuzumab ozogamicine et des autres traitements sur le marché (p. ex., le blinatumomab) ni d'ailleurs sur la séquence appropriée de ces traitements chez les patients atteints de LAL récidivante ou réfractaire. Au moment de la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement de l'inotuzumab ozogamicine, il serait utile que les provinces conçoivent de concert une approche nationale et uniforme concernant la séquence optimale des traitements et la détermination de critères d'évaluation communs.</p> <p>Remarque : Les questions du Groupe consultatif provincial (GCP) relatives à l'application d'une recommandation de remboursement de l'inotuzumab ozogamicine sont abordées en détail dans le résumé des délibérations du CEEP et dans le tableau récapitulatif figurant à l'annexe 1.</p>

Résumé des délibérations du CEEP

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

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

La LAL représente environ 15 % des cas de leucémie aigüe chez l'adulte. Les patients qui présentent une hausse des 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'induction, il n'existe pas de traitement de référence dans la prise en charge de la LAL à précurseurs B, récidivante ou réfractaire. Le pronostic des patients qui en sont atteints est sombre, et lorsque la chimiothérapie de sauvetage ne permet pas d'obtenir une rémission, il est rare que l'on puisse prolonger la survie. Les traitements de deuxième intention de la LAL récidivante ou réfractaire comprennent une chimiothérapie d'association non administrée au préalable (p. ex., le protocole hyper-CVAD, le protocole FLAG, la cytarabine combinée à la mitoxantrone ou la cytarabine à forte dose [HIDAC], etc.). Ces traitements visent à induire une rémission et, si possible, à la consolider par une greffe de CSH à visée curative. Les patients chez qui le traitement de réinduction échoue ou pour lesquels la greffe n'est pas envisageable à cause d'une affection comorbide ou de l'absence de donneur compatible ne disposent d'aucun traitement curatif et sont donc traités à des fins palliatives. Récemment, le traitement par le blinatumomab a fait l'objet d'une recommandation de remboursement par le CEEP à condition que son rapport coût/efficacité s'améliore. Pour l'instant, les provinces et les territoires ne remboursent pas ce traitement dans la prise en charge d'une première récidive de LAL ou d'une LAL réfractaire, mais certains d'entre eux le remboursent en troisième intention (c'est-à-dire à partir de la deuxième récidive). La survie de cette petite 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 CEEP délibère sur les résultats d'un essai comparatif randomisé de phase III, multicentrique et ouvert, l'étude INO-VATE ALL, qui compare l'efficacité et l'innocuité de l'inotuzumab ozogamicine à celles d'une chimiothérapie choisie par l'investigateur (c.-à-d., FLAG, cytarabine avec mitoxantrone ou HIDAC) chez des patients atteints de LAL récidivante ou réfractaire. À noter qu'un essai comparatif randomisé de phase III, multicentrique et international a été réalisé malgré le faible nombre de patients qui sont atteints de LAL récidivante ou réfractaire. Il y a une amélioration statistiquement significative et d'importance clinique de la RC/RCi et de la SSP chez les patients traités par l'inotuzumab ozogamicine comparativement à ceux traités par chimiothérapie. La différence relative à la SG médiane observée entre le traitement par l'inotuzumab ozogamicine et la chimiothérapie n'atteint pas la signification statistique après les ajustements effectués pour tenir compte des multiples analyses statistiques des résultats de l'essai. Cependant, il existe une différence marquée dans les courbes de SG de Kaplan-Meier au fil du temps, car les courbes se séparent à partir du 14^e mois environ, ce qui indique que le traitement par l'inotuzumab ozogamicine confère un bénéfice sur le plan de la SG après le 14^e mois. Toutefois, la persistance de ce bénéfice à long terme est incertaine en raison de la courte période de suivi de l'essai. Une proportion supérieure de patients dans le groupe traité par l'inotuzumab ozogamicine a reçu une greffe de CSH comparativement au groupe traité par chimiothérapie. Cela pourrait tenir au fait qu'un plus grand nombre de patients traités par l'inotuzumab ozogamicine obtiennent une RC/RCi, ce qui leur permet par la suite de recevoir une greffe de CSH à visée curative. L'on ne peut pas déterminer avec certitude si la différence de taux de greffe de CSH observée entre les groupes explique la survie prolongée des patients traités par l'inotuzumab ozogamicine au-delà de 14 mois. En outre, ce ne sont pas tous les patients traités par l'inotuzumab ozogamicine qui reçoivent une greffe de CSH à visée curative. Le Comité conclut donc que le bénéfice à long terme du traitement par l'inotuzumab ozogamicine chez les patients inadmissibles à la greffe est moins évident.

Le CEEP examine le profil de toxicité de l'inotuzumab ozogamicine. Les événements indésirables de grade 3 ou 4 rapportés le plus souvent chez les patients traités par l'inotuzumab ozogamicine sont la thrombocytopénie et la neutropénie fébrile. Dans l'ensemble, le profil de toxicité est semblable dans les deux groupes de traitement. Cependant, l'incidence de maladie veino-occlusive hépatique (MVOH) est plus élevée chez les patients recevant l'inotuzumab ozogamicine après une greffe de CSH ou une greffe de CSH après le traitement par l'inotuzumab ozogamicine. Le CEEP conclut que les effets secondaires du traitement par l'inotuzumab ozogamicine sont d'intensité modérée, et qu'il est possible de les maîtriser par une surveillance appropriée et des ajustements posologiques.

Lors du réexamen de sa recommandation initiale, le CEEP prend en compte la rétroaction du Groupe consultatif provincial (GCP) concernant la possibilité d'utiliser le défibrotide pour traiter la MVOH, ainsi que les éclaircissements fournis dans les rapports du Groupe d'orientation clinique (GOC) et du Groupe d'orientation économique (GOE) du

PPEA. Le Comité indique que le défibrotide est commercialisé au Canada pour le traitement de la MVOH, mais que son utilisation et son coût n'ont pas été pris en compte ni même inclus dans le modèle pharmacoéconomique présenté.

Le CEEP discute des données sur la QDV recueillies dans le cadre de l'essai INO-VATE ALL. Ces données ont été recueillies uniquement pendant que les patients participant à l'essai recevaient le traitement. Dans l'ensemble, l'on n'observe pas de différences quant à la QDV entre le traitement par l'inotuzumab ozogamicine et la chimiothérapie. Cependant, pour ce qui est de certaines sous-catégories de classement de la QDV, le traitement par l'inotuzumab ozogamicine semble améliorer le fonctionnement physique, social et professionnel des patients par rapport à la chimiothérapie. Dans l'ensemble, le CEEP conclut que le traitement par l'inotuzumab ozogamicine confère un bénéfice clinique net comparativement à la chimiothérapie, compte tenu de l'amélioration significative sur le plan clinique et statistique de la RC/RCi et de la SSP, du profil de toxicité non négligeable, mais maîtrisable du médicament et de l'absence de détérioration de la QDV pendant le traitement.

Le CEEP estime qu'il était raisonnable de comparer les traitements par l'inotuzumab ozogamicine et la chimiothérapie dans le cadre de l'essai INO-VATE ALL. Il examine tout de même les résultats d'une comparaison de traitements indirecte présentée par le demandeur et comparant l'inotuzumab ozogamicine et le blinatumomab, lequel représente un traitement pertinent en cas de récurrence de LAL. Il discute de l'évaluation critique de la comparaison de traitements indirecte réalisée par l'équipe responsable de l'évaluation méthodologique du PPEA et appuie le commentaire de l'équipe indiquant que cette comparaison comporte un certain nombre de limites méthodologiques tenant, entre autres, à l'existence de différences importantes entre les populations de patients étudiées et à des facteurs de confusion potentiels qui n'ont pas l'objet d'ajustements lors de l'analyse, ce qui complique l'interprétation des résultats. L'équipe responsable de l'évaluation méthodologique et le GOC ont conclu que l'analyse a seulement permis de générer des hypothèses. Le CEEP a également tenu compte des commentaires des cliniciens inscrits selon lesquels l'inotuzumab ozogamicine est associé à un taux de réponse plus élevé que le blinatumomab, mais d'après lui, ce résultat repose sur une comparaison indirecte d'essais cliniques portant sur des populations différentes et soumis à l'influence potentielle de facteurs de confusion. Les cliniciens inscrits ajoutent que le traitement par l'inotuzumab ozogamicine peut s'avérer plus avantageux que le blinatumomab, parce qu'il est plus facile à administrer dans le cadre de services externes, qu'il n'a été associé à aucun cas de syndrome de libération des cytokines et qu'il permet de traiter les LAL dont le caryotype montre ou non la présence du chromosome Philadelphie (Ph+ ou Ph-). Compte tenu de l'absence de comparaison directe entre les traitements par l'inotuzumab ozogamicine et le blinatumomab et des limites de la comparaison de traitements indirecte présentée au PPEA, le CEEP conclut que, dans l'ensemble, même si l'inotuzumab ozogamicine est plus facile à administrer, la comparaison entre ce médicament et le blinatumomab pour ce qui est des résultats ayant un poids décisionnel important, comme la SG, la SSP et la QDV, comporte beaucoup d'incertitudes.

Le CEEP examine les commentaires transmis par un groupe de défense des intérêts des patients indiquant leur préférence à l'égard de nouvelles options de traitement efficaces qui permettent de maîtriser les symptômes et d'améliorer la QDV, tout en entraînant moins d'effets secondaires. Les effets toxiques des traitements courants sont difficiles à supporter pour les patients et leurs aidants. Quant aux répercussions de la LAL sur les patients et les aidants, cette maladie touche de jeunes adultes et perturbe fortement leurs activités professionnelles et obligations familiales au quotidien. Même si les commentaires des patients ne proviennent pas de personnes ayant déjà été traitées par l'inotuzumab ozogamicine, les patients ayant reçu ce traitement dans le cadre de l'essai INO-VATE ALL ne semblent pas avoir souffert d'une détérioration générale de la QDV et ont même observé, dans certains cas, une amélioration de leur fonctionnement physique, social et professionnel pendant le traitement. Dans l'ensemble, le CEEP convient que le traitement par l'inotuzumab ozogamicine répond aux valeurs des patients compte tenu de son efficacité, de la possibilité de prendre en charge les effets toxiques, de l'absence de détérioration globale de la QDV et de l'amélioration sous certains aspects du fonctionnement physique, social et professionnel au cours du traitement.

Le CEEP délibère sur le rapport coût/efficacité de l'inotuzumab ozogamicine par rapport à la chimiothérapie et au blinatumomab, en s'appuyant sur l'évaluation économique présentée et les nouvelles estimations fournies par le GOE. Les facteurs qui influent sur le rapport coût/efficacité différentiel (RCED) sont les coûts d'acquisition du médicament, l'horizon temporel, la quantité de médicament extractible par flacon, la surface corporelle (SC) du patient, l'extrapolation de la survie, les valeurs d'utilité associées aux événements indésirables et aux états de progression de la maladie, ainsi que l'attribution des coûts à chaque patient recevant le traitement. Les coûts d'acquisition du médicament, la SC et la quantité de médicament extractible par flacon ont la plus forte incidence sur les coûts différentiels, tandis que l'horizon temporel et l'extrapolation de la survie influent le plus sur l'effet différentiel. L'extrapolation des données à court terme de l'essai représente l'un des principaux facteurs d'incertitude dans l'analyse économique et les hypothèses cliniques incorporées dans le modèle présenté surestiment probablement le bénéfice à long terme escompté avec le traitement par l'inotuzumab ozogamicine. Le bénéfice de survie associé à l'inotuzumab ozogamicine semble se manifester plus tard au cours du traitement, mais rien de certain ne permet de

déterminer si ce bénéfice est uniquement dû au traitement par l'inotuzumab ozogamicine ou au fait qu'un plus grand nombre de patients traités reçoivent une greffe de CSH à visée curative. En outre, ce ne sont pas tous les patients traités par l'inotuzumab ozogamicine qui ont reçu une greffe de CSH à des fins curatives. Par conséquent, le bénéfice à long terme du traitement par l'inotuzumab ozogamicine chez les patients inadmissibles à la greffe reste à démontrer. Le Comité partage également les points de vue du GOE et du GOC indiquant qu'un horizon temporel plus court est plus plausible sur le plan clinique dans cette population de patients atteints de LAL récidivante ou réfractaire. Dans l'ensemble, le CEEP soutient les meilleures estimations du GOE quant à la valeur du RCED déterminée par calcul probabiliste lorsque l'on compare le traitement par l'inotuzumab ozogamicine à la chimiothérapie et au blinatumomab. Il conclut donc qu'au prix soumis, le traitement par l'inotuzumab ozogamicine n'est pas rentable comparativement à la chimiothérapie, et qu'une réduction substantielle du prix de ce médicament sera nécessaire pour amener son rapport cout/efficacité à un niveau acceptable. Il met en garde contre la forte incertitude associée aux estimations du rapport cout/efficacité des traitements par l'inotuzumab ozogamicine et le blinatumomab, compte tenu du manque de données comparatives directes ou indirectes robustes sur l'efficacité de ces traitements dans le modèle présenté. Il prend en compte également les coûts considérablement élevés des traitements par l'inotuzumab ozogamicine et le blinatumomab. Il indique que la forte incertitude associée aux paramètres du modèle, notamment les données comparatives sur l'efficacité, est démontrée par le changement d'orientation de la nouvelle analyse probabiliste du GOE concernant le RCED, par rapport au scénario de référence présenté par le demandeur. Le CEEP conclut que le traitement par l'inotuzumab ozogamicine n'est pas rentable et qu'une réduction substantielle du prix de ce médicament sera probablement nécessaire pour pallier la forte incertitude associée aux estimations de ses effets cliniques.

Au réexamen de sa recommandation initiale, le CEEP examine la rétroaction du demandeur selon laquelle les délibérations du Comité à propos du rapport cout/efficacité du traitement par l'inotuzumab ozogamicine se fondent sur les résultats de l'analyse probabiliste ayant utilisé un paramètre incorrect qui influence le calcul de ce rapport et qui résulte d'une erreur dans le modèle pharmacoéconomique présenté. Plus précisément, le modèle permettait de modifier le paramètre de la SC, mais ces modifications n'ont pas été totalement intégrées dans l'analyse probabiliste. En conséquence, la conclusion du CEEP voulant que le modèle économique soit entaché d'une forte incertitude repose sur une analyse probabiliste au calcul incorrect. Le demandeur indique que les résultats de l'analyse probabiliste sont conformes à ceux de l'analyse déterministe après correction de l'erreur figurant dans le modèle. Cette erreur s'applique aux comparaisons avec la chimiothérapie (hyper-CVAD) et avec le blinatumomab.

Le CEEP passe en revue les explications fournies dans le rapport d'orientation économique du GOE et prend note de l'erreur figurant dans le modèle pharmacoéconomique à propos du paramètre relatif à la SC. Le GOE a procédé à une nouvelle analyse probabiliste de la comparaison entre l'inotuzumab ozogamicine et la chimiothérapie (hyper-CVAD) une fois l'erreur corrigée. La valeur du RCED révisée dans le cadre de la nouvelle analyse probabiliste concorde avec celle établie par l'analyse déterministe. Le CEEP, en accord avec le GOE, estime qu'une incertitude importante subsiste quant au nombre d'AVAQ gagnées grâce au traitement par l'inotuzumab ozogamicine, qui est fortement influencé par les hypothèses relatives à la source des utilités, aux données utilisées pour extrapoler la survie et à l'horizon temporel plutôt qu'à l'incertitude inhérente à ce paramètre. L'incertitude entourant les coûts différentiels est liée aux hypothèses quant à la SC moyenne et à la quantité de médicament extractible par flacon, et à leur effet direct sur le gaspillage de médicament. En outre, la nouvelle valeur du RCED obtenue après correction du paramètre lié à la SC dans l'analyse probabiliste de la comparaison des traitements par l'inotuzumab ozogamicine et le blinatumomab concorde avec celle calculée à partir de l'analyse déterministe. Néanmoins, les estimations du rapport cout/efficacité du traitement par l'inotuzumab ozogamicine fournies dans le modèle présenté comportent beaucoup d'incertitudes à cause de l'absence de données comparatives directes ou indirectes robustes sur l'efficacité du médicament. Dans l'ensemble, en dépit de la correction apportée au paramètre de la SC dans la nouvelle analyse du modèle pharmacoéconomique, le Comité réitère sa conclusion selon laquelle l'inotuzumab ozogamicine 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 CEEP examine la faisabilité de la mise en œuvre d'une recommandation préconisant le remboursement de l'inotuzumab ozogamicine. Le GOE a relevé un certain nombre de limites importantes dans l'analyse d'impact budgétaire, qui peuvent sous-estimer l'incidence sur le budget. Les facteurs qui ont le plus d'influence sur l'impact budgétaire du traitement par l'inotuzumab ozogamicine comprennent le nombre de flacons de médicament requis par patient (qui dépend de la quantité de médicament extractible par flacon et de la SC du patient) et la part de marché du médicament. Le Comité discute également du besoin éventuel d'augmenter le nombre de cycles de traitement chez les patients en attente d'une greffe de CSH. Comme le nombre maximum de cycles de traitement autorisé chez ces patients est de trois, les provinces et les territoires auraient intérêt à tenir compte des ressources existantes et de la possibilité de devoir administrer des cycles supplémentaires de traitement par l'inotuzumab ozogamicine aux patients qui ont obtenu une RC/RCi afin de leur permettre de rester en rémission jusqu'à la greffe, car ces paramètres peuvent avoir une forte incidence sur l'impact budgétaire.

Le Comité discute de la rétroaction du Groupe consultatif provincial (GCP) qui a demandé des précisions sur des scénarios cliniques afin de faciliter la mise en œuvre du traitement par l'inotuzumab ozogamicine. En bref, ce traitement semble avoir eu des effets bénéfiques chez la plupart des sous-groupes de patients admis à l'essai INOVATE ALL. Par conséquent, le CEEP, tout comme le GCP, estime que les patients qui présentent des facteurs de risque élevé et ceux qui sont atteints d'une maladie à un stade plus avancé — notamment, ceux qui ont connu une première ou une deuxième récurrence, ceux chez qui la maladie primitive est réfractaire au traitement, ou ceux qui présentent une récurrence après la greffe de cellules souches — devraient être admissibles au traitement par l'inotuzumab ozogamicine. Il y aurait aussi le besoin limité dans le temps d'offrir l'inotuzumab ozogamicine aux patients qui reçoivent une chimiothérapie combinée comme traitement de sauvetage en deuxième intention ou au-delà.

Le CEEP discute également des avantages de l'inotuzumab ozogamicine comparativement au blinatumomab, comme la brève durée des perfusions et la possibilité d'administrer le médicament dans le cadre de services externes. De plus, la préparation et l'administration de l'inotuzumab ozogamicine nécessitent beaucoup moins de ressources hospitalières et de temps que celles du blinatumomab. En outre, on n'a pas rapporté de cas de syndrome de libération des cytokines suivant le traitement par l'inotuzumab ozogamicine. Cependant existe le risque de maladie veino-occlusive, en particulier chez les patients qui reçoivent une greffe de CSH. Au vu des coûts élevés des traitements par l'inotuzumab ozogamicine et le blinatumomab et en l'absence de données probantes plus robustes, le choix entre ces traitements dépendra probablement du coût total relatif, de la disponibilité des médicaments, des valeurs et des préférences des patients, ainsi que de considérations d'ordre clinique, comme la tolérance des effets indésirables. Toutefois, le gaspillage de médicament s'avère particulièrement préoccupant, car il est peu probable que l'on puisse utiliser le contenu d'un même flacon pour plusieurs patients étant donné le nombre restreint de cas de LAL récidivante ou réfractaire et l'impossibilité de prélever la totalité du médicament contenu dans le flacon.

Enfin, le CEEP examine la demande du GCP à propos de la séquence privilégiée d'administration des traitements existants dans la prise en charge de la LAL récidivante ou réfractaire. À l'heure actuelle, il n'y a pas de données probantes issues d'essais cliniques permettant de déterminer la séquence optimale d'administration de l'inotuzumab ozogamicine et des autres médicaments offerts dans la prise en charge de la LAL récidivante ou réfractaire. Le traitement par l'inotuzumab ozogamicine sera probablement utilisé après l'échec d'une chimiothérapie d'induction se soldant par une récurrence ou à la suite d'une deuxième récurrence. Il n'existe pas de données de comparaison directe sur l'efficacité et l'innocuité de l'inotuzumab ozogamicine et des autres traitements sur le marché, ni d'ailleurs sur la séquence appropriée de ces traitements (p. ex., le blinatumomab) chez les patients atteints de LAL récidivante ou réfractaire. Au moment de la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement de l'inotuzumab ozogamicine, il serait utile que les provinces mettent en place de concert une approche nationale et uniforme concernant la séquence optimale des traitements et la détermination de critères d'évaluation communs.

LES PREUVES EN BREF

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

- une revue systématique du PPEA;
- des volets du rapport d'orientation clinique précisant le contexte clinique;
- une évaluation du modèle économique et de l'analyse d'impact budgétaire du fabricant;
- les conseils des Groupes d'évaluation clinique et économique du PPEA;
- les observations d'un groupe de défense des intérêts des patients, la Société de leucémie et lymphome Canada;
- les commentaires de cliniciens inscrits;
- les commentaires du Groupe consultatif provincial (GCP) du PPEA.

Des commentaires sur la recommandation initiale du CEEP transmis par :

- le demandeur, Pfizer Canada;
- des cliniciens inscrits;
- le GCP.

La recommandation initiale du CEEP visait le remboursement de l'inotuzumab ozogamicine (Besponsa) dans le traitement de la LAL récidivante ou réfractaire sous réserve de certaines conditions. Les commentaires obtenus au sujet de cette recommandation initiale indiquent que le GCP et les cliniciens inscrits appuient cette recommandation, tandis que le demandeur n'y est favorable qu'en partie seulement. Le groupe de défense des intérêts des patients n'a pas fourni de commentaires sur cette recommandation.

Bénéfice clinique global

Portée de la revue systématique du PPEA

La revue vise à évaluer l'innocuité et l'efficacité du traitement par l'inotuzumab ozogamicine (Besponsa) chez des adultes atteints de leucémie aigüe lymphoblastique (LAL) à précurseurs B exprimant l'antigène CD22, récidivante ou réfractaire.

Étude retenue : essai clinique randomisé de phase III

La revue systématique du PPEA inclut un essai comparatif randomisé de phase III (étude INO-VATE ALL). Les patients (n = 326) ont été répartis de manière aléatoire pour recevoir l'inotuzumab ozogamicine ou la chimiothérapie choisie par l'investigateur. Les principaux critères d'évaluation de l'essai sont la rémission complète (RC) ou la rémission complète avec récupération hématologique incomplète (RCi), tels qu'évalués par le Comité d'arbitrage externe indépendant, et la survie globale (SG). Les patients ayant répondu au traitement et ayant un donneur compatible ont pu recevoir une greffe de cellules souches à la discrétion de l'investigateur et ont fait l'objet d'un suivi de la progression de la maladie et de la survie.

La revue du PPEA fournit également des données contextuelles sur l'évaluation critique d'une comparaison indirecte des traitements par l'inotuzumab ozogamicine et le blinatumomab.

Population étudiée : majorité de patients âgés de moins de 55 ans en première récidive

Les groupes de traitement sont bien équilibrés du point de vue des caractéristiques initiales des patients. L'âge médian des patients soumis à la répartition aléatoire est de 47 ans, et plus de 60 % d'entre eux ont moins de 55 ans. Plus de 60 % des patients en sont à une première récidive. Le taux de greffe de cellules souches avant l'étude est semblable dans les deux groupes de traitement (17,7 % pour l'inotuzumab ozogamicine c. 18,2 % pour la chimiothérapie).

Principaux résultats quant à l'efficacité : différences significatives sur le plan statistique et clinique en ce qui concerne la réponse complète et la survie sans progression; aucune différence en ce qui concerne la survie globale médiane

Les principaux critères d'évaluation de l'efficacité examinés par le CEEP sont la RC/RCi, la survie sans progression (SSP) et la SG.

La réponse complète constitue un critère d'évaluation principal de l'essai. Au moment de l'analyse finale prédéfinie, le taux de RC/RCi est plus élevé dans le groupe traité par l'inotuzumab ozogamicine (80,7 %) que dans celui recevant la chimiothérapie (29,4 %), et cette différence est statistiquement significative (différence moyenne, 51,4 %; $p < 0,001$). La durée médiane de la rémission est de 4,6 mois chez les patients traités par l'inotuzumab ozogamicine et de 3,1 mois chez ceux recevant la chimiothérapie.

La SSP constitue un critère d'évaluation secondaire. L'essai fait référence à deux définitions de la SSP. Selon la définition utilisée dans l'essai (qui inclut l'arrêt du traitement causé par une détérioration générale de l'état de santé et l'administration d'un nouveau traitement d'induction ou la réalisation d'une greffe de CSH après traitement en l'absence de RC/RCi), le rapport stratifié des risques instantanés de SSP lorsque l'on compare l'inotuzumab ozogamicine à la chimiothérapie est de 0,45 (intervalle de confiance [IC] à 97,5 % : 0,336 à 0,602; $p < 0,0001$). La SSP médiane est plus longue dans le groupe traité par l'inotuzumab ozogamicine que dans le groupe recevant la chimiothérapie (5 mois c. 1,7 mois). La SSP selon la définition commune (qui n'inclut pas l'arrêt du traitement causé par une détérioration générale de l'état de santé et l'administration d'un nouveau traitement d'induction ou la réalisation d'une greffe de CSH après traitement en l'absence de RC/RCi) est également rapportée. Cependant, l'ampleur de l'effet du traitement sur la SSP lorsque l'on utilise la définition commune est plus faible que celle estimée à partir de la définition utilisée dans le protocole de l'essai, le rapport stratifié des risques instantanés étant de [REDACTED] (IC à 97,5 %, [REDACTED]). (Des renseignements visés par l'entente de non-divulgaration ont été utilisés dans le présent rapport d'orientation du PPEA et le fabricant a demandé à ne pas révéler ces renseignements conformément aux directives de divulgation de l'information du PPEA. Aucune mention de ces renseignements ne sera faite jusqu'au 1^{er} décembre 2018 ou jusqu'à l'autorisation du fabricant de les rendre publics, selon la première des deux éventualités).

La SG constitue un critère d'évaluation principal. Au moment de l'analyse finale prédéfinie, la SG médiane est de 7,7 mois dans le groupe traité par l'inotuzumab ozogamicine et de 6,7 mois dans le groupe recevant la chimiothérapie. Le rapport stratifié des risques instantanés de décès est de 0,77 (IC à 97,5 % : 0,578 à 1,026; $p = 0,0203$ pour un test unilatéral, $p = 0,04$ pour un test bilatéral). La valeur de p dans l'analyse finale n'atteint pas le niveau d'efficacité prédéterminé de 0,0111 dans le cas d'un test unilatéral ou de 0,02081 dans le cas d'un test bilatéral. Une mise à jour de l'analyse de la SG a été effectuée à une date de collecte des données plus tardive. La

SG médiane calculée au moment de cette mise à jour est de 7,7 mois dans le groupe traité par l'inotuzumab ozogamicine et de 6,2 mois dans celui recevant la chimiothérapie; le rapport stratifié des risques instantanés de décès étant de 0,751 (IC à 97,5 % : 0,568 à 0,993; $p = 0,0105$ pour un test unilatéral). Cette analyse n'est pas ajustée pour tenir compte de comparaisons multiples, et l'on ne sait donc pas si la valeur de p atteint le seuil d'efficacité après ajustement. Cependant, la courbe de Kaplan-Meier montre une différence plus marquée entre les groupes de traitement après le 14^e mois, illustrant un effet favorable à long terme du traitement par l'inotuzumab ozogamicine. Les patients traités par l'inotuzumab ozogamicine sont plus nombreux à recevoir une greffe de CSH (47 %) que ceux ayant reçu la chimiothérapie (20 %).

Limites : aucune comparaison directe entre l'inotuzumab ozogamicine et le blinatumomab

Le CEEP indique qu'il est raisonnable de comparer le traitement par l'inotuzumab ozogamicine à la chimiothérapie dans le cadre de l'essai INO-VATE ALL, mais il examine également les résultats d'une comparaison de traitements indirecte présentée par le demandeur, laquelle compare l'inotuzumab ozogamicine et le blinatumomab, ce dernier représentant une option de traitement tout à fait pertinente en cas de récurrence de LAL. La comparaison de traitements indirecte montre que les patients traités par l'inotuzumab ozogamicine sont plus nombreux à obtenir une RC/RCi et à recevoir une greffe de CSH que ceux traités par le blinatumomab. On n'observe cependant aucune différence significative en ce qui concerne la survie sans événement ou la SG. Selon l'évaluation critique de la comparaison de traitements indirecte réalisée par l'équipe responsable de l'évaluation méthodologique du PPEA, cette comparaison comporte un certain nombre de limites méthodologiques, entre autres des limites associées à d'importantes différences entre les populations de patients étudiées et des facteurs de confusion potentiels n'ayant pas fait l'objet d'un ajustement dans le cadre de l'analyse, ce qui complique l'interprétation des principales conclusions. L'équipe responsable de l'évaluation méthodologique et le GOC concluent que l'analyse permet seulement de formuler des hypothèses. Compte tenu de l'absence de comparaison directe entre les traitements par l'inotuzumab ozogamicine et le blinatumomab et des limites de la comparaison de traitements indirecte présentée au PPEA, le CEEP juge que la comparaison entre ces traitements en ce qui concerne les résultats ayant un poids décisionnel important comme la SG, la SSP et la QDV, comporte beaucoup d'incertitudes.

Résultats rapportés par les patients : aucune différence d'importance clinique dans l'état de santé général des patients entre les deux groupes de traitement

Les résultats rapportés par les patients sont mesurés à l'aide du questionnaire *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life*, version 3.0 (EORTC QLQ-C30), et du questionnaire EuroQoL 5-Dimensions three-level version (EQ-5D-3L). Ces résultats ont été recueillis auprès des patients de chaque groupe de traitement seulement pendant le cycle de traitement. Pour estimer les différences minimales d'importance clinique ayant trait à la QDV, on a pris en compte une variation de 5 à 10 points dans le score obtenu au questionnaire EORTC QLQ-C30 et une variation de plus de 0,08 point dans le score obtenu au questionnaire EQ-5D-3L.

Les taux de réponse à au moins une question des questionnaires EORTC QLQ-C30 et EQ-5D sont plus élevés parmi les patients traités par l'inotuzumab ozogamicine (85 %) que parmi ceux recevant la chimiothérapie (65 %). D'après les réponses au questionnaire EORTC QLQ-C30, il n'y a aucune différence entre le traitement par l'inotuzumab ozogamicine et la chimiothérapie pour ce qui est du score global de l'état de santé (62,1 c. 57,8). On n'observe pas non plus de différence entre ces traitements pour ce qui est de l'évaluation de l'indice EQ-5D-3L (0,80 c. 0,76). Cependant, dans trois sous-catégories du questionnaire EORTC QLQ-C30, on note des différences minimales d'importance clinique (une variation de plus de 5 points) sur le plan du fonctionnement physique (75,0 c. 68,1), du fonctionnement professionnel (64,7 c. 53,4), et du fonctionnement social (68,1 c. 59,8) entre l'inotuzumab ozogamicine et la chimiothérapie.

Innocuité : effets toxiques d'intensité modérée et maîtrisables associés à un risque accru de maladie veino-occlusive chez les patients traités par l'inotuzumab ozogamicine comparativement à la chimiothérapie

Les événements indésirables (EI) de grade 3 ou 4, toutes causes confondues, sont plus fréquents chez les patients en chimiothérapie (96,5 %) que chez ceux traités par l'inotuzumab ozogamicine (89,6 %). Les EI hématologiques de grade 3 ou 4 les plus communs chez les patients recevant l'inotuzumab ozogamicine sont la neutropénie (47 %), la thrombocytopénie (40,9 %) et la neutropénie fébrile (26,8 %). Les EI hépatiques de grade 3 ou 4 les plus communs chez les patients recevant l'inotuzumab ozogamicine sont la MVOH (11 %) et l'hyperbilirubinémie (6,1 %). Les infections de grade 3 ou 4 le plus fréquemment signalées chez les patients recevant l'inotuzumab ozogamicine sont la pneumonie (6,1 %), la bactériémie (3,7 %) et la septicémie neutropénique (3 %). On rapporte un plus grand nombre de décès dus à des EI toutes causes confondues dans le groupe traité par l'inotuzumab ozogamicine (15,9 %) que dans celui recevant la chimiothérapie (11,2 %).

Au réexamen de la recommandation initiale, le CEEP aborde la rétroaction du GCP concernant la possibilité d'utiliser le défibrotide pour le traitement de la MVOH et passe en revue les explications fournies dans les rapports

d'orientation du GOC et du GOE. Le défibrotide est commercialisé au Canada dans le traitement de la MVOH; cependant, l'utilisation et le coût de ce médicament n'ont pas été pris en compte ni inclus dans le modèle pharmacoéconomique présenté. Le demandeur a justifié ce choix par le fait qu'au moment de la présentation de la recommandation initiale visant le remboursement de l'inotuzumab ozogamicine, il n'était pas prévu que les régimes publics au Canada remboursent le défibrotide. Comme le nombre d'options de traitement de la MVOH est limité au Canada, les coûts associés à la prise en charge de l'insuffisance hépatique aiguë sont inclus dans les coûts du traitement symptomatique optimal dans le modèle pharmacoéconomique présenté.

Besoin et fardeau de la maladie : aucun traitement de référence; survie limitée à la LAL récidivante ou réfractaire

Contrairement au traitement initial, qui s'inspire des protocoles de chimiothérapie utilisés en pédiatrie, il n'existe pas de traitement de référence de la LAL récidivante ou réfractaire. Les patients reçoivent généralement un schéma intensif de chimiothérapie qui vise à induire une rémission et, si possible, à la consolider par une allogreffe de CSH. Les schémas de polychimiothérapie pertinents offerts au Canada sont notamment les protocoles hyper-CVAD, FLAG-IDA ou Cy VP16. Les patients chez qui le traitement de réinduction échoue ou pour lesquels la greffe de CSH n'est pas envisageable à cause d'une affection comorbide ou de l'absence de donneur compatible ne disposent d'aucun 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.

Commentaires de cliniciens inscrits : besoin de traitements efficaces; plus de patients reçoivent une greffe de CSH après un traitement par l'inotuzumab ozogamicine comparativement à la chimiothérapie

Dans leurs commentaires, les cliniciens inscrits indiquent que le traitement actuel de la LAL récidivante consiste en une reprise des protocoles de polychimiothérapie utilisés en première intention qui sont extrêmement toxiques et souvent inefficaces. Il est donc nécessaire d'offrir des traitements plus efficaces à ces patients. Les cliniciens mentionnent que les avantages du traitement par l'inotuzumab ozogamicine comprennent les taux élevés de réponse et de réponse complète, ainsi que la capacité d'améliorer la rémission (diminution de la gravité de la maladie résiduelle minimale) qui est plus longue que dans le cas de la polychimiothérapie. Ils notent également qu'il est possible de maîtriser les effets toxiques de l'inotuzumab ozogamicine. Les cliniciens inscrits reconnaissent que, même si l'on n'observe pas de différence quant à la survie médiane entre les deux groupes de traitement, l'inotuzumab ozogamicine procure un avantage significatif sur le plan de la SG dont la courbe montre l'apparition d'un plateau de 15 % plus haut environ que celui de la chimiothérapie de référence. Selon les cliniciens, ce résultat peut s'expliquer par le fait que le traitement par l'inotuzumab ozogamicine permet à davantage de patients de recevoir une greffe de CSH à visée curative.

Valeurs et attentes des patients

Expérience des patients atteints de leucémie aiguë lymphoblastique : lourd fardeau symptomatique et forte toxicité des traitements actuels

Selon la Société de leucémie & lymphome du Canada (LLSC), les symptômes courants de la LAL incluent la fièvre, un risque accru d'infections, l'essoufflement, la douleur thoracique, la toux et les vomissements, une tendance accrue aux saignements, l'anémie, la fatigue et les céphalées. Les renseignements transmis par les patients atteints de LAL indiquent que les symptômes physiques qu'ils éprouvent perturbent souvent leurs activités quotidiennes qui deviennent plus difficiles à accomplir. Selon la LLSC, les patients atteints de LAL souffrent également d'anxiété, de stress, de dépression et d'une sensation d'accablement. Les aidants estiment également que le fait de s'occuper d'un patient atteint de LAL perturbe leur routine et leurs activités quotidiennes.

Valeurs des patients au sujet du traitement : nouvelles options de traitement efficaces, maîtrise des symptômes et de la maladie, amélioration de la qualité de vie

Les patients ont une préférence à l'égard de nouvelles options de traitement efficaces qui permettent de maîtriser les symptômes et d'améliorer la QDV, tout en ayant moins d'effets secondaires. Le groupe de défense des intérêts des patients note également que la maîtrise de symptômes comme la fatigue et la douleur revêt de l'importance aux yeux des patients, compte tenu du faible taux de survie à la LAL. Comme le rapporte la LLSC, les attentes des patients en matière de traitement sont la maîtrise de la fatigue et de la douleur. Les patients ajoutent que les nouveaux traitements ne devraient pas détériorer leur QDV. Pour ce qui est des répercussions de la LAL sur les patients et leurs aidants, le CEEP précise que cette maladie touche de jeunes adultes et peut fortement perturber leurs activités professionnelles de même que leurs obligations familiales. D'après les résultats d'une enquête menée auprès de patients et d'aidants, aucune des personnes interrogées n'avait entendu parler du traitement par l'inotuzumab ozogamicine ni n'avait reçu ce traitement. Dans l'ensemble, le Comité indique que le traitement par l'inotuzumab ozogamicine répond aux valeurs des patients parce qu'il améliore la RC/RCi et la SSP, présente des effets toxiques

maitrisables, n'entraîne pas de détérioration générale de la QDV et peut améliorer le fonctionnement physique, social et professionnel durant son administration.

ÉVALUATION ÉCONOMIQUE

Modèle économique présenté : analyse cout/utilité et cout/efficacité

Le GOE du PPEA a évalué une analyse cout/efficacité et une analyse cout/utilité du traitement par l'inotuzumab ozogamicine (Besponsa) comparativement au traitement de référence (qui correspond au protocole de chimiothérapie hyper-CVAD) chez des patients atteints de LAL. Un autre scénario comparant les traitements par l'inotuzumab ozogamicine et le blinatumomab (Blinicyto) est également présenté.

Fondement du modèle économique : modèle markovien de transition entre états de santé

Le modèle pharmacoéconomique utilisé est un modèle markovien de transition entre états de santé. À l'entrée dans le modèle, les patients se situent dans un état de santé correspondant à une « maladie stable ». Ils peuvent rester dans cet état de santé, subir une progression de la maladie, obtenir une RC/RCi et recevoir une greffe de CSH ou décéder. Les patients dont la maladie évolue restent dans cet état de santé jusqu'à leur décès.

Les couts examinés dans le cadre de l'analyse sont les couts liés à l'acquisition du médicament, à l'administration du traitement, aux hospitalisations, à la greffe de CSH et à la prise en charge des EI.

La définition commune de la SSP et celle utilisée dans le cadre de l'essai différent, ce qui introduit une limite dans la structure du modèle pouvant influencer la décision d'employer des valeurs d'utilité différentes pour la progression de la maladie après greffe de CSH.

Couts liés au médicament : cout élevé du traitement par l'inotuzumab ozogamicine

L'inotuzumab ozogamicine coûte 14 405,85 \$ par flacon de 0,9 mg. À la dose recommandée de 1,8 mg/m² pour le cycle 1, et pour une surface corporelle (SC) de 1,7 m², le cout du traitement par l'inotuzumab ozogamicine est de 2 743,97 \$ par jour ou de 57 623,40 \$ par cycle de 21 jours. À la dose recommandée de 1,5 mg/m² pour le cycle 2 et les cycles suivants chez les patients qui obtiennent une RC et dont la SC est de 1,7 m², le cout du traitement par l'inotuzumab ozogamicine est de 1 543,48 \$ par jour ou de 43 217,55 \$ par cycle de 28 jours. À la dose recommandée de 1,8 mg/m² pour le cycle 2 et les cycles suivants chez les patients qui n'obtiennent pas de RC et dont la SC est de 1,7 m², le cout du traitement par l'inotuzumab ozogamicine est de 2 057,98 \$ par jour ou de 57 623,40 \$ par cycle de 28 jours. Les couts présentés tiennent compte du gaspillage de médicament et de flacons.

La chimiothérapie hyper-CVAD est une polychimiothérapie. Dans le modèle présenté, elle coûte 2 049 \$ par cycle de 28 jours (moyenne de 1,23 cycle dans l'essai INO-VATE ALL). Le cout moyen par patient traité est de 2 522,62 \$.

Au prix courant, le blinatumomab coûte 2 978,26 \$ par flacon de 38,5 µg. Pour deux cycles et à la dose recommandée de 9 µg/jour pendant 7 jours, puis de 28 µg/jour pendant les 21 jours du cycle 1, et de 28 µg/jour pendant les 28 jours du cycle 2, le cout du traitement par le blinatumomab est de 1 978,38 \$ par jour, de 55 394,59 \$ par cycle de 28 jours ou de 83 091,89 \$ par cycle de six semaines (compte tenu des couts liés au gaspillage et à l'administration du médicament), selon les hypothèses retenues dans le modèle présenté.

Évaluation du rapport cout/efficacité : au prix soumis, l'inotuzumab ozogamicine n'est pas rentable par rapport à la chimiothérapie et probablement pas rentable par rapport au blinatumomab

Le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) de l'inotuzumab ozogamicine dans le scénario de référence présenté est de 91 840,63 \$ par année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) comparativement à la chimiothérapie, alors qu'il varie de 178 800,89 \$ par AVAQ à 335 752,14 \$ par AVAQ selon les meilleures estimations du GOE, la meilleure estimation ponctuelle approximative étant de 349 175,02 \$ par AVAQ d'après l'analyse probabiliste du RCED. L'inotuzumab ozogamicine l'emporte sur le blinatumomab d'après la meilleure estimation du RCED présentée (économie de cout, -7 642,65 \$). D'après la meilleure estimation du GOE, on passe d'une prédominance de l'inotuzumab ozogamicine par rapport au blinatumomab (économie de cout, -61 195,10 \$) à un RCED de 112 898,91 \$ par AVAQ, la meilleure estimation ponctuelle approximative étant de 126 625,47 \$ par AVAQ d'après l'analyse probabiliste.

Au réexamen de la recommandation initiale, le CEEP prend en compte la rétroaction du demandeur selon laquelle les délibérations du Comité sur le rapport cout/efficacité du traitement par l'inotuzumab ozogamicine se fondent sur les résultats de l'analyse probabiliste ayant utilisé un paramètre incorrect qui influence le calcul de ce rapport et qui

résulte d'une erreur figurant dans le modèle pharmacoéconomique présenté. Plus précisément, même si le modèle permet de modifier le paramètre de la SC, il n'intègre pas complètement les modifications apportées à ce paramètre dans l'analyse probabiliste. Ainsi, la conclusion du CEEP voulant que le modèle comporte une forte incertitude tient au fait que l'analyse probabiliste repose sur un calcul inexact. Le demandeur indique que les résultats de l'analyse probabiliste concordent avec ceux de l'analyse déterministe une fois corrigée l'erreur figurant dans le modèle présenté. Cette erreur s'applique à la comparaison avec la chimiothérapie (hyper-CVAD) et le blinatumomab.

Le Comité prend note des explications fournies dans le rapport d'orientation économique du GOE et de l'erreur associée au paramètre de la SC dans le modèle pharmacoéconomique présenté. Le GOE a procédé à une nouvelle analyse probabiliste de la comparaison entre l'inotuzumab ozogamicine et la chimiothérapie (hyper-CVAD) après avoir corrigé cette erreur. Après correction, la meilleure estimation ponctuelle approximative du RCED de l'inotuzumab ozogamicine par rapport à la chimiothérapie (hyper-CVAD) est de 202 556,66 \$ par AVAQ. La meilleure estimation ponctuelle approximative du RCED de l'inotuzumab ozogamicine par rapport au blinatumomab montre que l'inotuzumab ozogamicine l'emporte (économie de cout, -63 902,38 \$ par AVAQ). Le Comité juge que les nouvelles estimations du RCED déterminées à partir de l'analyse probabiliste concordent avec celles dérivées de l'analyse déterministe.

Les facteurs suivants ont une incidence sur le RCED : couts d'acquisition du médicament, horizon temporel, quantité de médicament extractible par flacon, SC du patient, extrapolation de la survie, valeurs d'utilité associées aux événements indésirables et aux états de progression de la maladie et attribution des couts à chaque patient recevant le traitement. Les facteurs qui influencent le plus les couts différentiels sont le cout du médicament, la SC et la quantité de médicament extractible par flacon, alors que l'horizon temporel et l'extrapolation de la survie ont la plus forte incidence sur l'effet différentiel.

Des analyses de sensibilité (unidirectionnelle et multidirectionnelle) ont été réalisées sur les paramètres suivants afin de procéder aux ajustements requis pour pallier les limites du modèle. Ces paramètres comprennent entre autres :

- le nombre réel de flacons utilisés dans le cadre de l'essai;
- la quantité de médicament extractible par flacon;
- l'extrapolation après la période d'essai en utilisant les données groupées sur la survie après la greffe de CSH (distribution paramétrique gamma généralisée) ou un risque relatif (RR) de 10 comparativement à la population générale;
- l'attribution des couts à chaque patient entrant dans le modèle (y compris les patients décédés au cours du premier cycle, lorsque les couts du traitement sont pris en compte dans le modèle);
- les valeurs d'utilité ajustées pour la maladie veino-occlusive;
- les baisses des prix unitaires;
- les valeurs d'utilité égales pour les états de progression de la maladie.

L'avantage en matière de survie conféré par l'inotuzumab ozogamicine semble se manifester tardivement au cours du traitement. Cependant, reste à savoir si cet avantage est dû au traitement lui-même ou au fait qu'un nombre supérieur de patients traités par l'inotuzumab ozogamicine ont reçu une greffe de CSH à visée curative. En outre, ce ne sont pas tous les patients traités par l'inotuzumab ozogamicine qui reçoivent une greffe de CSH à visée curative. Ainsi, le bénéfice à long terme du traitement par l'inotuzumab ozogamicine chez les patients inadmissibles à la greffe est incertain. L'extrapolation des données de l'essai à court terme constitue une importante source d'incertitude dans l'analyse économique. Le Comité partage les points de vue du GOE et du GOC indiquant qu'un horizon temporel plus court est plus plausible sur le plan clinique dans cette population de patients atteints de LAL récidivante ou réfractaire. La meilleure estimation du RCED a été générée à partir des hypothèses suivantes : raccourcissement de l'horizon temporel à 10 ans, utilisation des données de Kaplan-Meier pour les 15 premiers mois et courbes ajustées et regroupées pour l'extrapolation de la survie jusqu'à 50 mois, et courbes ajustées et regroupées pour l'extrapolation après la période de l'essai pour les survivants de la greffe de CSH, quantité extractible moyenne de médicament de 0,90 mg par flacon conformément à l'indication autorisée par Santé Canada, SC moyenne de 1,7 m², nombre moyen réel de flacons utilisés dans l'essai, couts du traitement engagés pour chaque patient entrant dans le modèle (y compris les patients qui décèdent pendant le premier cycle).

Dans l'ensemble, le CEEP appuie la meilleure estimation du GOE quant à la valeur du RCED déterminée à partir de l'analyse probabiliste lorsque l'on compare le traitement par l'inotuzumab ozogamicine à la chimiothérapie et au blinatumomab. Comparativement à la chimiothérapie, le traitement par l'inotuzumab ozogamicine n'est pas rentable au prix soumis, et une réduction substantielle du prix de ce médicament sera nécessaire pour amener son rapport cout/efficacité à un niveau acceptable. Le Comité met en garde contre la forte incertitude associée aux estimations du rapport cout/efficacité des traitements par l'inotuzumab ozogamicine et le blinatumomab due à l'utilisation de données comparatives indirectes sur l'efficacité dans le modèle présenté. La comparaison de traitements indirecte comporte un certain nombre de limites méthodologiques, qui remettent en cause les conclusions générales portant sur l'efficacité comparative de l'inotuzumab ozogamicine et du blinatumomab.

Le CEEP, en accord avec le GOE, estime qu'une forte incertitude subsiste concernant le nombre d'AVAQ gagnées grâce au traitement par l'inotuzumab ozogamicine, qui est fortement influencé par les hypothèses relatives à la source des utilités, les données utilisées pour extrapoler la survie et la durée de l'horizon temporel plutôt que l'incertitude inhérente aux paramètres. L'incertitude entourant les coûts différentiels relève davantage des hypothèses avancées pour la SC moyenne et la quantité de médicament extractible par flacon et à leur effet direct sur le gaspillage. Le Comité rappelle la forte incertitude associée aux estimations du rapport coût/efficacité des traitements par l'inotuzumab ozogamicine et le blinatumomab tenant au manque de données comparatives directes ou indirectes robustes sur l'efficacité de ces traitements dans le modèle présenté. Dans l'ensemble, malgré la correction apportée au paramètre de la SC dans les nouvelles analyses du modèle pharmacoéconomique, le traitement par l'inotuzumab ozogamicine n'est pas rentable, et une réduction substantielle du prix de ce médicament est nécessaire pour compenser la forte incertitude qui entoure les estimations de ses effets cliniques.

FAISABILITÉ DE L'ADOPTION

Aspects à prendre en considération dans la mise en œuvre et impact budgétaire : peu de patients atteints de LAL récidivante ou réfractaire; commodité du schéma d'administration par rapport au blinatumomab

Le CEEP passe en revue les facteurs pouvant avoir une influence sur la faisabilité de la mise en application d'une recommandation conditionnelle du remboursement de l'inotuzumab ozogamicine et que le GCP considère comme importants. Dans l'ensemble, l'analyse d'impact budgétaire comporte un certain nombre de limites sérieuses, qui peuvent mener à sa sous-estimation du budget nécessaire à la mise en œuvre de ce traitement. Les facteurs qui influent le plus sur l'impact budgétaire incluent le nombre de flacons de médicament requis pour traiter un patient (qui dépend de la quantité de médicament extractible par flacon et de la SC du patient) ainsi que la part de marché du médicament. De plus, les patients qui attendent de recevoir une greffe de CSH pourraient avoir besoin d'un nombre accru de cycles de traitement par l'inotuzumab ozogamicine. Étant donné que le nombre maximum de cycles de traitement autorisés avant une greffe de CSH est de trois, les autorités sanitaires devraient tenir compte de la disponibilité des ressources et du besoin éventuel d'administrer des cycles supplémentaires après l'atteinte d'une RC/RCi afin de s'assurer que le patient reste en rémission jusqu'à la greffe, car ces facteurs peuvent avoir une forte incidence sur l'impact budgétaire.

Le GCP a demandé des précisions sur des scénarios cliniques permettant de faciliter la mise en œuvre du traitement par l'inotuzumab ozogamicine. En résumé, la majorité des sous-groupes de patients ayant participé à l'essai INOVATE ALL a semblé tirer bénéfice du traitement par l'inotuzumab ozogamicine. Par conséquent, le CEEP, à l'instar du GOC, considère que les patients présentant des facteurs de risque élevé ou ceux atteints d'une maladie à un stade plus avancé (p. ex., première ou deuxième récurrence, maladie primitive réfractaire, ou récurrence après une greffe de cellules souches) devraient être admissibles au traitement par l'inotuzumab ozogamicine. Le Comité souligne également le besoin limité de traitement dans le temps chez les patients qui reçoivent une chimiothérapie combinée comme traitement de sauvetage en deuxième intention ou au-delà.

En outre, comparativement au blinatumomab, l'utilisation de l'inotuzumab ozogamicine est commode en raison de la durée plus courte des perfusions et de la possibilité d'administrer le médicament en consultation externe. Aussi, la préparation et l'administration de l'inotuzumab ozogamicine, comparativement à celles du blinatumomab, exigent nettement moins de ressources et de temps. Toutefois, le gaspillage de médicament est une importante source de préoccupation, car l'utilisation du contenu d'un même flacon pour plusieurs patients est improbable en raison du nombre restreint de cas de LAL récidivante ou réfractaire et de la quantité de médicament extractible par flacon.

Le CEEP fait état de l'absence de données probantes issues d'essais cliniques permettant de déterminer la séquence optimale d'administration de l'inotuzumab ozogamicine et des autres traitements offerts dans la prise en charge de la LAL récidivante ou réfractaire. Le traitement par l'inotuzumab ozogamicine sera probablement prescrit après l'échec d'une chimiothérapie d'induction se soldant par une première récurrence ou à la suite d'une deuxième récurrence. Il n'existe pas de données de comparaison directe sur l'efficacité et l'innocuité de l'inotuzumab ozogamicine et des autres traitements sur le marché ni sur la séquence appropriée de ces traitements (p. ex., le blinatumomab) chez les patients atteints de LAL récidivante ou réfractaire. Au moment de la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement de l'inotuzumab ozogamicine, il serait utile que les provinces élaborent de concert une approche nationale et uniforme concernant la séquence optimale des traitements et la détermination de critères d'évaluation communs.

Renseignements sur le médicament et la maladie

Médicament	<ul style="list-style-type: none"> L'inotuzumab ozogamicine est offert en flacons de 0,90 mg. Posologie recommandée de 1,8 mg/m² pour le cycle 1 (jour 1 = 0,8 mg/m²; jour 8 et jour 15 = 0,5 mg/m²) et de 1,5 mg/m² pour le cycle 2 et les cycles suivants, pendant un maximum de trois cycles, afin d'obtenir une réponse complète ou une réponse complète avec récupération hématologique incomplète (RC/RCi) chez les patients en attente de recevoir une greffe de CSH. Chez les patients qui obtiennent une RC/RCi et ne doivent pas recevoir de greffe de CSH, et chez qui on ne décèle pas de maladie résiduelle minime, on peut poursuivre le traitement pendant un maximum de six cycles.
Cancer	<ul style="list-style-type: none"> Leucémie aigüe lymphoblastique à précurseurs B, avec ou sans chromosome Philadelphie (Ph+ ou Ph-), récidivante ou réfractaire
Faits et chiffres sur la maladie	<ul style="list-style-type: none"> Représente 15 % des cas de leucémie aigüe chez l'adulte Lourd fardeau des symptômes et répercussions sur la qualité de vie Pronostic médiocre
Traitement de référence actuel	<ul style="list-style-type: none"> Chimiothérapie combinée (p. ex., chimiothérapie hyper-CVAD ou toute chimiothérapie non utilisée en première intention) suivie, si possible, d'une allogreffe de CSH
Limite du traitement actuel	<ul style="list-style-type: none"> Incidence limitée sur le pronostic à long terme des patients, car la plupart d'entre eux décèdent des suites de leur maladie.

Au sujet de la recommandation

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

Membres du PPEA ayant assisté aux délibérations sur la recommandation initiale

D ^{re} Maureen Trudeau, oncologue (présidente)	Leela John, pharmacienne
D ^{re} Catherine Moltzan, oncologue (vice-présidente)	D ^r Anil Abraham Joy, oncologue
D ^r Kelvin Chan, oncologue	D ^{re} Christine Kennedy, médecin de famille
Lauren Flay Charbonneau, pharmacienne	Cameron Lane, patient substitut
D ^r Matthew Cheung, oncologue	Christopher Longo, économiste
D ^r Winson Cheung, oncologue	Valerie McDonald, patiente
D ^r Avram Denburg, oncologue pédiatre	Carole McMahan, patiente
D ^r Craig Earle, oncologue	D ^{re} Marianne Taylor, oncologue

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

- Le D^r Craig Earle qui n'était pas présent à la réunion.
- Cameron Lane qui n'a pas voté en raison de sa fonction de patient substitut.

Membres du PPEA ayant assisté aux délibérations sur la recommandation finale

D ^{re} Maureen Trudeau, oncologue (présidente)	D ^r Anil Abraham Joy, oncologue
D ^{re} Catherine Moltzan, oncologue (vice-présidente)	D ^{re} Christine Kennedy, médecin de famille
D ^r Kelvin Chan, oncologue	Christopher Longo, économiste
Lauren Flay Charbonneau, pharmacienne	Cameron Lane, patient substitut
D ^r Matthew Cheung, oncologue	Valerie McDonald, patiente
D ^r Winson Cheung, oncologue	Carole McMahan, patiente
D ^r Avram Denburg, oncologue pédiatre	D ^{re} Marianne Taylor, oncologue
Leela John, pharmacienne	

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

- Les D^{rs} Kelvin Chan et Anil Abraham Joy qui n'ont pas assisté à la réunion.
- Cameron Lane, qui s'est abstenu de voter en raison de son rôle de patient suppléant.

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 l'actualiser le cas échéant et divulguer les conflits d'intérêts au fur et à mesure. En ce qui concerne l'examen de l'inotuzumab ozogamicine dans le traitement de la LAL, un membre est en conflit d'intérêts réel, possible ou perçu, et conformément aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts du PPEA, ce membre a été exclu du vote. Dans le cadre de la recommandation finale, un membre est en conflit d'intérêts réel, possible ou perçu, et conformément aux *lignes* directrices sur les conflits d'intérêts du PPEA, ce membre 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 patientes, 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. Pfizer Canada, propriétaire des données, n'a pas consenti à la divulgation de renseignements cliniques; par conséquent, cette information a été caviardée dans la recommandation et les rapports d'orientation accessibles au public.

Usage de la présente recommandation

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

Avis de non-responsabilité

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

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

Question du GCP	Recommandation du CEEP
<ul style="list-style-type: none"> Directives permettant de déterminer si le traitement cible les patients présentant une première ou une deuxième récurrence 	<ul style="list-style-type: none"> La majorité des sous-groupes de patients ayant participé à l'essai INOVATE ALL a semblé tirer bénéfice du traitement par l'inotuzumab ozogamicine. Par conséquent, le Comité considère que les patients présentant des facteurs de risque élevé ou ceux atteints d'une maladie à un stade plus avancé (p. ex., première ou deuxième récurrence, maladie primitive réfractaire, ou récurrence après une greffe de cellules souches) devraient être admissibles au traitement par l'inotuzumab ozogamicine.
<ul style="list-style-type: none"> Directives sur l'utilisation de l'inotuzumab ozogamicine dans le traitement de la LAL en pédiatrie 	<ul style="list-style-type: none"> L'inotuzumab ozogamicine est indiqué dans le traitement de la LAL avec ou sans chromosome de Philadelphie (Ph+ et Ph-), récidivante ou réfractaire, chez l'adulte. L'utilisation du médicament en pédiatrie dépasse le cadre de la présente revue systématique.
<ul style="list-style-type: none"> Directives sur l'utilisation de l'inotuzumab ozogamicine chez les patients atteints de LAL à chromosome Philadelphie positif (Ph+) 	<ul style="list-style-type: none"> Conformément aux critères d'admissibilité de l'essai INOVATE ALL, les patients atteints d'une LAL Ph+ doivent avoir subi un échec thérapeutique avec au moins un inhibiteur de tyrosine kinase de deuxième ou de troisième génération et une polychimiothérapie d'induction classique avant de recevoir le traitement par l'inotuzumab ozogamicine.
<ul style="list-style-type: none"> Directives sur la séquence des traitements 	<ul style="list-style-type: none"> Le CEEP fait état de l'absence de données probantes issues d'essais cliniques permettant de déterminer la séquence optimale d'administration de l'inotuzumab ozogamicine et des autres médicaments offerts pour le traitement de la LAL récidivante ou réfractaire. Le Comité convient que le traitement par l'inotuzumab ozogamicine sera probablement utilisé en deuxième intention (première récurrence) après une chimiothérapie d'induction ou à la suite d'une deuxième récurrence. Il n'existe pas de données de comparaison directe sur l'efficacité et l'innocuité de l'inotuzumab ozogamicine et des autres traitements sur le marché (p. ex., le blinatumomab) ni d'ailleurs sur la séquence appropriée de ces traitements chez les patients atteints de LAL récidivante ou réfractaire.

CEEP = Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS;
 GCP = Groupe consultatif provincial; LAL = leucémie aigüe lymphoblastique.