

COMITÉ D'EXPERTS EN EXAMEN DU PPEA (CEEP)

Recommandation finale au sujet de la midostaurine (Rydapt) dans le traitement de la leucémie aigüe myéloblastique

Médicament	Midostaurine (Rydapt)
Critère de remboursement demandé	En combinaison avec la chimiothérapie d'induction standard associant cytarabine et daunorubicine et la chimiothérapie de consolidation avec cytarabine pour le traitement des patients adultes atteints de leucémie aigüe myéloblastique (LAM) nouvellement diagnostiquée avec mutation du gène FLT3.
Demandeur	Novartis Canada
Fabricant	Novartis Canada
Date de l'avis de conformité	21 juillet 2017
Date de présentation de la demande	12 juin 2017
Parution de la recommandation initiale	30 novembre 2017
Parution de la recommandation finale	19 décembre 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

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

Cout du médicament	
<p>Cout approximatif du médicament par patient, par mois (28 jours) :</p> <p>Prix courant soumis de 167,92 \$ par capsule de 25 mg</p> <p>Remarque : les couts sont calculés en fonction d'un poids corporel moyen de 70 kg et d'une surface corporelle de 1,7 m².</p>	<p>Couts de la midostaurine en association avec la chimiothérapie d'induction (cytarabine et daunorubicine) et de consolidation (cytarabine) standard :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 671,70 \$ par jour • 9 402,40 \$ par traitement de 21 jours (qui s'échelonne des jours 8 à 21 de chaque cycle d'induction et de consolidation)

<p>Recommandation du CEEP</p>	<p>Le CEEP recommande le remboursement de la midostaurine en association avec la chimiothérapie d'induction (cytarabine et daunorubicine) et de consolidation (cytarabine) standards pour le traitement des adultes atteints de leucémie aigüe myéloblastique (LAM) nouvellement diagnostiquée avec mutation du gène de la tyrosine kinase 3 apparenté à FMS (FLT3). Le remboursement devrait être accordé aux patients qui sont jugés aptes à recevoir la chimiothérapie d'induction et de consolidation standard. La recommandation n'inclut pas la phase d'entretien du traitement.</p> <p>Le Comité formule cette recommandation parce qu'il est convaincu que l'ajout de la midostaurine procure un bénéfice clinique net chez cette population de patients comparativement au placebo tenant à l'amélioration significative de la survie globale (SG) sur le plan statistique et clinique. Le CEEP émet cette recommandation même s'il reconnaît qu'il n'existe pas de données sur la qualité de vie et que la midostaurine est associée à des toxicités gérables, mais non négligeables.</p> <p>Le CEEP convient que la midostaurine concorde avec les valeurs des patients en ce qui concerne la maîtrise des symptômes et de la maladie et le besoin d'avoir une option de traitement efficace qui prolonge la survie.</p> <p>Le Comité conclut que, selon l'analyse économique soumise et au prix soumis, la midostaurine en association avec la chimiothérapie d'induction (cytarabine et daunorubicine) et de consolidation (cytarabine) standard est rentable chez les patients atteints de LAM nouvellement diagnostiquée avec mutation du gène FLT3 comparativement aux soins usuels. Cependant, le CEEP conclut que l'adoption sur le marché pourrait être plus importante que prévu; par conséquent, l'incidence budgétaire soumise de l'ajout de la midostaurine aux soins usuels pourrait être sous-estimée et s'avérer en réalité beaucoup plus importante.</p>
<p>Prochaines étapes possibles pour les parties prenantes</p>	<p>Ententes de prix pour limiter l'incidence budgétaire</p> <p>Comme le CEEP constate que la midostaurine offre un bénéfice clinique net en association avec la chimiothérapie d'induction (cytarabine et daunorubicine) et de consolidation (cytarabine) standard pour le traitement des adultes atteints de LAM nouvellement diagnostiquée avec mutation du gène FLT3, il propose aux autorités sanitaires d'envisager de négocier des ententes de prix ou des structures de cout pour en améliorer l'accessibilité.</p>

Besoin limité dans le temps pour les patients recevant actuellement une chimiothérapie d'induction et de consolidation standard

Lors de la mise en application de la recommandation de remboursement de la midostaurine en association avec la chimiothérapie d'induction (cytarabine et daunorubicine) et de consolidation (cytarabine) standards pour le traitement des adultes atteints de LAM nouvellement diagnostiquée avec mutation du gène FLT3, les autorités sanitaires pourraient envisager de se pencher sur la question du besoin à court terme et limité dans le temps relatif à la midostaurine des patients qui reçoivent actuellement une chimiothérapie d'induction et de consolidation standards sans progression de la maladie ni intolérance durant le traitement de première intention.

Accessibilité et faisabilité du test diagnostique compagnon

Étant donné que la midostaurine est administrée à partir du jour 8 de la phase d'induction, les résultats du test de détection de la mutation du gène FLT3 devraient être connus avant le début du traitement d'induction ou dans la semaine qui suit. Le CEEP note qu'il serait souhaitable que les autorités sanitaires offrent des tests validés et fiables de détection de la mutation du gène FLT3 au Canada à la fois pour sélectionner la population de patients appropriée et pour gérer l'incidence budgétaire. Il ajoute que les centres canadiens où sont fréquemment traités des adultes atteints de LAM devraient être en mesure d'obtenir les résultats des tests de mutation du gène FLT3 avant le début du traitement d'induction. La midostaurine devrait être administrée au jour 8 du traitement d'induction ou dès que possible par la suite. Le CEEP note que la midostaurine ne devrait pas être administrée après la fin de la phase de consolidation du traitement.

Il n'existe pas suffisamment de données probantes pour appuyer l'utilisation de la midostaurine en association avec un régime de traitement FLAG-IDA

Il n'existe pas suffisamment de données probantes pour appuyer l'utilisation de la midostaurine en association avec le régime FLAG-IDA chez les patients atteints de LAM avec mutation du gène FLT3. Le CEEP note que la dose et le type d'anthracycline utilisée dans la phase d'induction pourraient différer d'un centre à un autre (la daunorubicine ou l'idarubicine, par exemple). Cependant, la midostaurine peut être ajoutée à n'importe quel régime 7 et 3 d'une chimiothérapie d'induction. De plus, le CEEP note que la consolidation par la cytarabine à forte dose est donnée pendant de deux à quatre cycles au Canada et à des doses variables de 9 g/m² à 18 g/m² au total par cycle. La midostaurine peut être ajoutée à la phase de consolidation du traitement, peu importe la dose variable et le nombre de cycles.

Il n'existe pas suffisamment de données probantes pour appuyer l'utilisation de la midostaurine en traitement de réinduction et de reconsolidation

Les données probantes actuelles sont insuffisantes pour appuyer l'utilisation de la midostaurine durant les phases de réinduction et de reconsolidation. L'utilisation de la midostaurine chez les patients qui suivent une phase de réinduction et de reconsolidation dépasse la portée de cette recommandation. La midostaurine doit être utilisée dans les phases d'induction et de consolidation du traitement des patients atteints de LAM nouvellement diagnostiquée avec mutation du gène FLT3.

Il n'existe pas suffisamment de données probantes pour appuyer l'utilisation de la midostaurine chez les patients atteints d'une LAM liée au traitement

Il n'existe pas suffisamment de données probantes pour appuyer l'utilisation de la midostaurine en association avec la chimiothérapie d'induction (cytarabine et daunorubicine) et de consolidation (cytarabine) standard chez les patients atteints d'une LAM apparue après une radiothérapie ou une chimiothérapie pour traiter un autre cancer ou un autre trouble.

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

Au Canada, la LAM représente environ 25 % des cas de leucémie chez les adultes. En 2016, l'on a dénombré 1 475 nouveaux cas de LAM au Canada. On a récemment établi un sous-groupe de pronostic de la LAM fondé sur la signature génétique moléculaire des cellules leucémiques qui activent les mutations du gène FLT3, qui sont présentes chez environ 30 % des nouveaux cas de LAM. Les patients porteurs d'une mutation du gène FLT3 ont des taux de rechute plus élevés et une survie globale (SG) moins longue que les patients ne présentant pas de mutation. Au Canada, le traitement usuel offert aux adultes âgés de moins de 70 ans est la double chimiothérapie d'induction par une anthracycline pendant trois jours (daunorubicine ou idarubicine) en association avec une perfusion de cytarabine pendant sept jours à une dose intermédiaire (protocole 7 et 3). Les cliniciens inscrits ont également noté que le traitement FLAG-IDA peut être utilisé en traitement curatif. Si la rémission complète est atteinte et que l'objectif demeure la guérison, un traitement post-rémission composé d'une phase de consolidation par la cytarabine à forte dose pendant de deux à quatre cycles est offert. Pour les patients porteurs de la mutation du gène FLT3, les résultats après une phase de consolidation par la cytarabine à forte dose uniquement sont décevants. Par conséquent, la greffe de cellules souches allogéniques (allogreffe) est offerte aussitôt que possible, à condition qu'un donneur compatible soit identifié. Chez les patients porteurs d'une mutation du gène FLT3, outre l'allogreffe durant la première rémission complète, des interventions ciblées propres à la mutation sont nécessaires. Actuellement, il n'existe pas de traitement ciblé visant la LAM avec mutation du gène FLT3 ayant démontré une amélioration de la survie. Il existe donc un besoin non satisfait chez ce groupe à haut risque de patients atteints de LAM. Les cliniciens inscrits ont également noté qu'un traitement pouvant augmenter le taux d'allogreffe chez cette population de patients est nécessaire. Par conséquent, le CEEP convient qu'il existe un besoin non satisfait chez les patients atteints d'une LAM avec mutation du gène FLT3.

Le CEEP a discuté des résultats de l'étude RATIFY, essai clinique comparatif randomisé à double insu de phase III, qui compare l'efficacité et l'innocuité de la midostaurine à celles du placebo, tous deux en association à une chimiothérapie d'induction (cytarabine et daunorubicine) et de consolidation (cytarabine à forte dose) standard chez des patients atteints de LAM nouvellement diagnostiquée avec mutation du gène FLT3. L'essai RATIFY comporte trois phases de traitement : induction, consolidation et entretien. Cependant, la demande de remboursement concerne seulement les phases d'induction et de consolidation du traitement, car Santé Canada n'a pas autorisé l'utilisation de la midostaurine pour la phase d'entretien. Le CEEP examine donc la midostaurine en appoint au traitement d'induction et de consolidation standard. Il note que d'après les données de l'essai RATIFY, il y a eu une amélioration statistiquement significative de la SG avec la midostaurine en association avec la chimiothérapie standard comparativement au placebo en association avec la chimiothérapie standard. Le Comité a également passé en revue une analyse supplémentaire fournie par le demandeur dans laquelle les patients recevant un traitement d'entretien ont été retirés, afin de refléter la demande de remboursement, et constate que l'orientation et l'ampleur de l'effet sur la SG sont similaires à celles dans la population en intention de traiter (tous les patients, incluant ceux suivant un traitement d'entretien). Les courbes de Kaplan-Meier commencent à se séparer à environ un mois, approximativement après un cycle d'induction, ce qui donne à entendre que la midostaurine fait rapidement effet dans la phase de traitement. Le Comité tient aussi compte du fait que la durée médiane de l'exposition à la midostaurine est d'environ 40 jours. Le CEEP a aussi discuté du fait que le taux observé de patients recevant une allogreffe était beaucoup plus élevé dans l'essai RATIFY (57 %) que ce qui avait été prévu durant la conception de l'essai. Cela pourrait être dû à une variation des pratiques de greffes entre les pays participants. Le Comité note également que le Groupe d'orientation clinique (GOC) a indiqué que dans la pratique clinique, plus de 50 % des patients atteints d'une LAM avec mutation du gène FLT3 subissent une allogreffe durant leur première rémission complète et n'entreprennent donc pas de traitement d'entretien par la midostaurine. Par conséquent, en tenant compte de ces facteurs, le CEEP partage l'avis du GOC voulant que le bénéfice de la midostaurine semble apparaître rapidement lors des phases d'induction et de consolidation du traitement.

Le CEEP note que les patients inscrits à l'essai RATIFY sont beaucoup plus jeunes que le patient typique atteint d'une LAM avec mutation du gène FLT3 vu en pratique clinique. Le CEEP note que le GOC a indiqué que les patients se voient offrir une chimiothérapie curative d'induction et de consolidation standard en fonction de leur capacité à tolérer la chimiothérapie et non pas en fonction de leur âge seulement. Par conséquent, le CEEP partage l'avis du GOC selon lequel le traitement par la midostaurine devrait être également offert aux patients qui sont jugés aptes à recevoir une chimiothérapie d'induction et de consolidation intensive, peu importe leur âge.

Le CEEP a discuté du profil de toxicité de la midostaurine et note que la fréquence des événements indésirables de grade 3 ou plus est plus élevée que celle du placebo. Les événements indésirables de grades 3 à 5 les plus couramment signalés par les patients recevant de la midostaurine sont la thrombopénie, la neutropénie, l'anémie, la neutropénie fébrile et les infections. Le Comité constate qu'il y a un risque d'interactions médicamenteuses entre la

midostaurine et les médicaments antifongiques. Bien que le CEEP note que les événements indésirables peuvent être survenus chez des patients exposés à des doses élevées de midostaurine, il remarque également que les responsables de l'étude avaient prévu les taux d'événements indésirables pour les infections et qu'elles ont été prises en charge en réduisant la dose. Globalement, le CEEP est d'avis que même si la toxicité est accrue avec la midostaurine, les effets secondaires peuvent être gérés au moyen d'une surveillance et d'une adaptation posologique.

Par conséquent, le CEEP conclut que la midostaurine en association à une chimiothérapie d'induction et de consolidation standard offre un bénéfice clinique net comparativement au placebo, d'après les résultats significatifs sur le plan clinique de la SG et un profil de toxicité gérable, mais non négligeable. Le CEEP conclut également que la midostaurine répond à un besoin non satisfait chez les patients atteints d'une LAM avec mutation du gène FLT3, puisque des interventions ciblées et efficaces visant cette mutation et améliorant la survie chez ce groupe à haut risque sont nécessaires. En rendant cette conclusion, le Comité reconnaît aussi l'absence de données probantes sur l'effet de la midostaurine sur la qualité de vie des patients, puisque l'essai RATIFY n'évalue pas ce paramètre.

Le CEEP a délibéré sur la rétroaction d'un groupe de défense des intérêts des patients. Selon les commentaires obtenus, les patients accordent de l'importance aux nouvelles options de traitement efficaces qui permettent de maîtriser la maladie, de prolonger la rémission et d'améliorer la qualité de vie et la SG. Le Comité note que les patients qui n'ont jamais pris de midostaurine sont prêts à tolérer les effets secondaires graves associés au traitement pour améliorer leur survie. Même si le CEEP n'est pas en mesure d'émettre des commentaires sur l'effet de la midostaurine sur la qualité de vie des patients en se fondant sur l'essai RATIFY, il note que les patients prenant la midostaurine ont signalé qu'ils se sentaient globalement mieux et ont remarqué une amélioration substantielle de leur capacité à prendre part aux activités quotidiennes. Globalement, le CEEP conclut que la midostaurine correspond aux valeurs des patients parce qu'elle permet de maîtriser la maladie et de prolonger la rémission et la survie.

Le CEEP a délibéré sur le rapport cout-efficacité de l'ajout de la midostaurine à la chimiothérapie d'induction et de consolidation standard comparativement à celui des soins usuels. Le Comité a tenu compte des estimations fournies par le demandeur et note que le Groupe d'orientation économique (GOE) du PPEA appuie l'estimation du demandeur. Le CEEP note que l'horizon temporel de 15 ans est considéré comme raisonnable dans un modèle de guérison, que le traitement par la midostaurine serait de courte durée, étant seulement administré dans les phases d'induction et de consolidation, et qu'il serait arrêté si le patient reçoit une allogreffe. Le modèle soumis suppose l'absence de rechute après l'allogreffe et aucune allogreffe subséquente. De plus, le Comité note que les utilités ont été estimées hors de l'essai RATIFY, au moyen d'une technique d'arbitrage temporel dans un échantillon de la population générale du Royaume-Uni. Le Comité discute du fait que le GOE a mené plusieurs analyses de sensibilité pour explorer l'incertitude du modèle, par exemple en modifiant les valeurs d'utilité des phases de traitement, les couts liés à la mortalité, les couts des soins courants, la durée des soins courants et les couts liés au taux de complication de l'allogreffe. Cependant, le CEEP note que le GOE a conclu qu'aucun des paramètres testés n'a changé de manière significative le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) de référence. Le CEEP note que les facteurs ayant le plus influencé le cout différentiel incluent le cout de l'allogreffe et le cout des médicaments. Les facteurs ayant le plus influencé l'efficacité différentielle incluent le bénéfice lié à la survie de la midostaurine. Globalement, le CEEP note que la véritable ampleur de la différence de cout entre l'ajout de la midostaurine et les soins usuels est incertaine, car les données sur l'utilisation des ressources pour les soins courants proviennent d'une population différente de celle de l'essai RATIFY. Également, les couts unitaires ne sont pas représentatifs du contexte canadien dans le modèle soumis. Tout comme le GOE, le CEEP est d'avis que le cout des soins courants a été surestimé et que, par conséquent, le RCED pourrait être sous-estimé. Cependant, le CEEP tient aussi compte des analyses de sensibilité menées par le GOE qui indiquent que le cout des soins courants n'a pas de répercussions importantes sur le RCED. Par conséquent, le CEEP conclut qu'au prix soumis et en fonction de l'analyse économique soumise, l'ajout de la midostaurine à la chimiothérapie standard est rentable comparativement aux soins usuels.

Le CEEP a discuté de l'incidence budgétaire et note que les facteurs ayant le plus influencé l'analyse de l'incidence budgétaire incluent la proportion de patients devant recevoir chaque cycle de traitement, la proportion de patients recevant le traitement de consolidation, et le nombre de patients porteurs de la mutation du gène FLT3. Le CEEP estime que si l'ajout de la midostaurine est mis en application, l'adoption de la midostaurine sur le marché pourrait être beaucoup plus élevée que ce qu'a prévu le demandeur et être aussi élevée que 100 % pour les patients admissibles dès la première année. Le Comité convient qu'une adoption plus importante sur le marché est une hypothèse raisonnable; par conséquent, le Comité est d'avis que l'incidence budgétaire soumise est probablement

trop faible. Ainsi, le Comité propose aux autorités sanitaires d'envisager de négocier des ententes de prix ou des structures de cout pour en améliorer l'accessibilité.

Le CEEP a délibéré sur la faisabilité de la mise en application de la recommandation de remboursement de la midostaurine en association avec une chimiothérapie d'induction et de consolidation standard. Le CEEP a discuté du fait qu'un test validé est nécessaire pour confirmer la présence de la mutation du gène FLT3 chez un patient. Le CEEP note que la plupart des autorités sanitaires offrent le test et qu'il serait nécessaire que les provinces où le test du gène FLT3 n'est pas disponible actuellement le mettent en place. Le CEEP note aussi que les résultats du test du gène FLT3 devraient être obtenus avant ou dans la semaine suivant le début du traitement d'induction (7 et 3), puisque la midostaurine doit idéalement être initiée huit jours après le début du traitement d'induction. Cependant, lorsque ce n'est pas possible, le CEEP note que la midostaurine devrait être administrée le plus tôt possible, mais pas après la phase de consolidation du traitement.

Le CEEP a discuté de la demande du Groupe consultatif provincial d'obtenir de l'orientation sur un certain nombre de scénarios cliniques pour aider à la mise en œuvre. Le Comité note que le besoin sera limité dans le temps pour les patients qui ont déjà commencé leur traitement d'induction ou de consolidation. Dans de tels cas, le CEEP est d'avis qu'il serait raisonnable d'offrir la midostaurine en traitement d'appoint. Le Comité a également discuté du fait que les patients qui suivent un traitement de réinduction et de reconsolidation ne devraient pas être admissibles au traitement par la midostaurine et que la midostaurine doit être utilisée seulement chez les patients ayant récemment reçu leur diagnostic, qui n'ont pas été traités encore et qui amorcent un traitement d'induction et de consolidation. De plus, le Comité a discuté du fait que les données probantes de l'essai clinique sont insuffisantes pour appuyer l'utilisation de la midostaurine en association avec une chimiothérapie d'induction (cytarabine et daunorubicine) et de consolidation (cytarabine) standard chez les patients atteints d'une LAM apparue après une radiothérapie ou une chimiothérapie pour traiter un autre cancer ou un autre trouble.

Le CEEP note également que la posologie et le type d'anthracycline utilisée en traitement d'induction peuvent varier parmi les centres (daunorubicine ou idarubicine, par exemple). Cependant, le CEEP note que la midostaurine peut être ajoutée à n'importe quel régime 7 et 3 d'une chimiothérapie d'induction. De plus, le CEEP note qu'au Canada, la consolidation par la cytarabine à forte dose est donnée pendant de deux à quatre cycles et à des doses variables de 9 g/m² à 18 g/m² au total par cycle. Le CEEP note que la midostaurine peut être ajoutée à la phase de consolidation du traitement, peu importe la dose variable et le nombre de cycles. Le Comité a discuté du fait que les autorités sanitaires offrent d'autres régimes de traitement d'induction, notamment le FLAG-IDA. Le CEEP note que les cliniciens représentant le comité consultatif sur les médicaments hématologiques d'Action Cancer Ontario croient que la midostaurine pourrait être utilisée avec d'autres régimes d'induction à visée curative chez cette population. Cependant, le CEEP note que pour le moment, il n'existe pas de données probantes pour appuyer l'utilisation de la midostaurine dans d'autres régimes d'induction sauf l'induction 7 et 3. Finalement, le CEEP note que même si l'essai RATIFY inclut l'utilisation de la midostaurine en phase d'entretien, Santé Canada n'a pas inclus cette phase dans son indication. Par conséquent, la midostaurine doit être utilisée seulement dans les phases d'induction et de consolidation indiquées par Santé Canada. L'utilisation de la midostaurine dans la phase d'entretien devra être approuvée et incorporée à l'indication de Santé Canada, et le fabricant présenter au PPEA une nouvelle demande d'examen du médicament dans le traitement d'entretien.

LES PREUVES EN BREF

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

- Une revue systématique du PPEA
- Les recommandations du Groupe d'orientation clinique et du Groupe d'orientation économique du PPEA
- Les commentaires d'un groupe de patients : la Société de leucémie et lymphome du 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 ont également été transmis par :

- Le GCP
- Le demandeur, Novartis Canada
- Des cliniciens inscrits

La recommandation initiale du CEEP préconisait de rembourser la midostaurine (Rydapt) pour le traitement de la leucémie aigüe myéloblastique aigüe (LAM).

Selon la rétroaction reçue, le GCP, le demandeur et les cliniciens inscrits appuient la recommandation initiale. Le groupe de défense des intérêts des patients n'a pas émis de commentaires.

Le président et les membres du CEEP ont examiné les commentaires et il a été déterminé que la recommandation initiale du CEEP pouvait être convertie en recommandation finale sans qu'un réexamen du CEEP soit nécessaire puisque les intervenants ont convenu à l'unanimité de la population clinique recommandée présentée dans la recommandation initiale du CEEP.

Bénéfice clinique global

Portée de la revue systématique du PPEA

La revue vise à évaluer l'efficacité et l'innocuité de la midostaurine en association avec la chimiothérapie d'induction (cytarabine et daunorubicine) et de consolidation (cytarabine) standards pour le traitement des patients adultes atteints de leucémie aigüe myéloblastique (LAM) nouvellement diagnostiquée avec mutation du gène de la tyrosine kinase 3 apparenté à FMS (FLT3).

Études retenues : un essai clinique comparatif randomisé

La revue systématique du PPEA inclut un essai clinique comparatif randomisé et ouvert, l'essai RATIFY. L'essai RATIFY est un essai de supériorité randomisé de phase III mené à double insu à l'échelle mondiale comparant la chimiothérapie standard en association avec la midostaurine à la chimiothérapie standard avec placebo chez des patients atteints de LAM nouvellement diagnostiquée avec mutation du gène FLT3. Les patients ont été répartis aléatoirement (n = 717) par groupes de six, selon un ratio 1:1 et une stratification par sous-type de mutation du gène FLT3 (domaine tyrosine kinase, rapport allélique élevé de duplication interne en tandem [ITD] et rapport allélique faible d'ITD), pour recevoir soit la chimiothérapie standard plus la midostaurine (n = 360) ou la chimiothérapie standard plus un placebo (n = 357) durant les phases d'induction, de consolidation et d'entretien du traitement. Le CEEP note que la demande de remboursement concerne l'utilisation de la midostaurine seulement pour les phases d'induction et de consolidation.

Durant la phase d'induction, les patients ont reçu la daunorubicine (posologie de 60 mg/m² de surface corporelle par jour en perfusion intraveineuse rapide les jours 1, 2 et 3) et la cytarabine (posologie de 200 mg/m² en perfusion continue les jours 1 à 7). La midostaurine ou le placebo ont été administrés par voie orale à une dose de 50 mg deux fois par jour aux jours 8 à 21. Au jour 21, un examen de la moelle osseuse a été effectué. Si des preuves concrètes de leucémie résiduelle significative sur le plan clinique étaient observées, un second cycle de traitement d'induction (identique au premier) était administré. Si les patients ne parvenaient pas à une rémission complète après le deuxième cycle de traitement d'induction, le traitement à l'étude était abandonné.

Dans la phase de consolidation, les patients qui parvenaient à une rémission complète après le traitement d'induction recevaient quatre cycles de 28 jours de traitement de consolidation par la cytarabine à forte dose (3 000 mg/m² sur une période de trois heures toutes les 12 heures aux jours 1, 3 et 5). La midostaurine ou le placebo ont été administrés par voie orale à une dose de 50 mg deux fois par jour aux jours 8 à 21.

Si les patients restaient en rémission après le traitement de consolidation, ils recevaient un traitement d'entretien par la midostaurine ou le placebo (posologie de 50 mg par voie orale deux fois par jour pendant 12 cycles de 28 jours). Le CEEP note que la phase d'entretien n'est pas prise en compte dans cette revue.

La transplantation n'est pas obligatoire selon le protocole de l'essai RATIFY, elle est à la discrétion de l'investigateur. En cas d'allogreffe, le traitement par la midostaurine ou le placebo n'est pas repris.

Population étudiée : patients âgés de 18 à 59 ans atteints de leucémie aigüe myéloblastique nouvellement diagnostiquée avec mutation du gène FLT3.

Les groupes de traitement sont en général bien équilibrés du point de vue des caractéristiques initiales. Les patients étaient admissibles à l'essai RATIFY s'ils étaient âgés de 18 à 59 ans et étaient atteints de LAM nouvellement diagnostiquée avec mutation du gène FLT3, déterminée par une analyse dans un laboratoire de dépistage du FLT3 désigné dans le protocole.

L'âge médian de tous les patients est de 48 ans (fourchette de 18 à 60 ans). Une proportion plus élevée de femmes a été répartie aléatoirement dans le groupe placebo (n = 212, 60 %) comparativement au groupe midostaurine (n = 186, 52 %). La majorité des patients ayant déclaré leur race (n = 309) sont de race blanche (89,0 %); cependant, les patients des sites européens n'ont rien dit à ce sujet (n = 408). Les sous-types de mutation du gène FLT3 sont équilibrés entre les deux groupes. Globalement, les proportions de patients présentant les sous-types de mutation du gène FLT3 vont comme suit : 22,6 % domaine tyrosine kinase (n = 162), 47,6 % ITD avec un rapport allélique faible (n = 341) et 30 % ITD avec un rapport allélique élevé (n = 214). Dans le groupe recevant la midostaurine, 90 % (323

sur 360) des patients ont un indice fonctionnel ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 ou 1, et dans le groupe traité par placebo, 87 % (310 sur 357) des patients ont un indice fonctionnel ECOG de 0 ou 1. La majorité des autres patients ont un indice fonctionnel ECOG de 2.

Le CEEP note que les patients inscrits à l'essai RATIFY sont beaucoup plus jeunes que le patient typique atteint d'une LAM avec mutation du gène FLT3 vu en pratique clinique. Le CEEP note que le Groupe d'orientation clinique (GOC) a indiqué que les patients se voient offrir une chimiothérapie curative d'induction et de consolidation standard en fonction de leur capacité à tolérer la chimiothérapie et non pas en fonction de leur âge seulement. Par conséquent, le CEEP partage l'avis du GOC voulant que le traitement par la midostaurine doit être également offert aux patients qui sont jugés aptes à recevoir une chimiothérapie d'induction et de consolidation intensive, peu importe leur âge.

Principaux résultats quant à l'efficacité : aucune différence quant au délai médian de rémission complète dans les deux groupes; différence significative sur le plan statistique quant à la survie globale en faveur de la midostaurine comparativement au placebo; taux d'allogreffe élevés

Le CEEP a délibéré sur la survie globale (SG), le résultat principal de l'essai RATIFY, ainsi que sur les résultats secondaires clés. Il note une amélioration significative sur le plan statistique de la SG médiane en faveur de la midostaurine — plus précisément, 74,7 mois (intervalle de confiance [IC] à 95 %, 31,5 à « non déclaré ») comparativement à 25,6 mois pour le placebo (IC à 95 % de 18,6 à 42,9). La midostaurine, en association avec une chimiothérapie d'induction (cytarabine et daunorubicine) et de consolidation (cytarabine) standard, amène une SG considérablement prolongée comparativement au placebo (rapport des risques instantanés [RRI] 0,78; IC à 95 % de 0,63 à 0,96; $P = 0,009$). Le taux de SG à quatre ans est de 51,4 % dans le groupe midostaurine et de 44,3 % dans le groupe placebo. La différence de taux de survie à quatre ans est de 7,1 %. À la demande de l'équipe d'examen du PPEA, le demandeur a fourni le RRI de décès en retirant les patients ($n = 205$, 29 %) qui ont reçu un traitement d'entretien pour refléter la demande de remboursement qui inclut seulement les phases d'induction et de consolidation du traitement. Ainsi, 120 patients du groupe midostaurine et 85 patients du groupe placebo ont été retirés. Après avoir retiré de l'analyse les patients ayant reçu un traitement d'entretien, le RRI est de 0,82 (IC à 95 % de 0,65 à 1,04). Le CEEP note qu'en ce qui concerne la SG, l'orientation et l'ampleur de l'effet sont similaires à celles de la population en intention de traiter (tous les patients incluant ceux recevant un traitement d'entretien). Également, le Comité note que les courbes de Kaplan-Meier commencent à se séparer approximativement à un mois, après environ un cycle d'induction, ce qui laisse croire que l'effet de la midostaurine se fait sentir rapidement dans la phase de traitement. Il note également que la durée d'exposition médiane à la midostaurine est d'environ 40 jours et qu'une faible proportion de patients (29 %) seulement ont pris part à la phase d'entretien de l'essai RATIFY. Par conséquent, en tenant compte de ces facteurs, le CEEP partage l'avis du GOC selon lequel le bénéfice de la midostaurine semble apparaître rapidement lors des phases d'induction et de consolidation du traitement.

Le CEEP note que le délai médian de rémission complète est le même dans les deux groupes (35 jours; fourchette de 20 à 60 jours). De même, la proportion de patients subissant une allogreffe après la première rémission complète correspondant au protocole est de 28,1 % dans le groupe midostaurine et de 22,7 % dans le groupe placebo. Le CEEP note que le résultat de la maladie résiduelle minimale est inconnu entre les deux groupes.

La survie sans événement médiane est de 8,2 mois (IC à 95 % de 5,4 à 10,7) dans le groupe midostaurine et de 3,0 mois (IC à 95 % de 1,9 à 5,9) dans le groupe placebo. Le RRI d'événement est de 0,78 (IC à 95 % de 0,66 à 0,93; $P = 0,002$).

Globalement, la proportion de patients subissant une allogreffe est beaucoup plus élevée que ce qui a été prévu au protocole de l'étude : 59 % des patients (213 sur 360) du groupe midostaurine et 55 % des patients (196 sur 357) du groupe placebo, comparativement au taux d'allogreffe prévu de 15 %. Le CEEP note que la différence de taux d'allogreffe pourrait être due aux pratiques de greffes dans les différents centres.

Résultats rapportés par les patients : non mesurés

Les résultats rapportés par les patients, incluant la qualité de vie, n'ont pas été mesurés dans l'essai RATIFY; ainsi, le CEEP n'est pas en mesure d'émettre de commentaires sur l'effet de la midostaurine sur la qualité de vie des patients.

Innocuité : toxicité accrue avec la midostaurine comparativement au placebo

Le CEEP a discuté du profil de toxicité de la midostaurine. La majorité des patients inscrits à l'étude ont présenté au moins un événement indésirable de grade 3 ou 4. Le taux d'anémie de grade 3, 4 ou 5 est plus élevé dans le groupe midostaurine que dans le groupe placebo (92,7 % comparativement à 87,8 %). De façon similaire, le taux d'éruption cutanée de grade 3, 4 ou 5 est également plus élevé dans le groupe midostaurine que dans le groupe placebo (14,1 % comparativement à 7,6 %). Le taux de nausée de grade 3, 4 ou 5 est plus élevé dans le groupe placebo que

dans le groupe midostaurine (9,6 % comparativement à 5,6 %). Dans le groupe midostaurine, 32 (9 %) patients ont abandonné le traitement en raison d'un évènement indésirable, alors que 22 (6,2 %) patients l'ont fait dans le groupe placebo. Le CEEP note que le GOC a indiqué que le profil de toxicité de la midostaurine utilisé dans ce contexte est similaire à celui des soins usuels, à l'exception des taux élevés de réactions cutanées et d'anémie après l'exposition à la midostaurine.

Commentaires des cliniciens inscrits : besoin non satisfait, survie globale améliorée

Les cliniciens inscrits ont mentionné que la midostaurine doit être utilisée en association avec une chimiothérapie d'induction et de consolidation standard chez les patients adultes atteints de LAM nouvellement diagnostiquée et porteurs de la mutation du gène FLT3. Ils ont noté que si les patients atteignent la rémission, ils subissent alors une allogreffe en traitement curatif. Les cliniciens représentant le comité consultatif sur les médicaments hématologiques d'Action Cancer Ontario s'attendent à ce que la midostaurine soit utilisée avec d'autres régimes d'induction chez cette population à des fins curatives. Cependant, le CEEP note que pour le moment, il n'existe pas de données probantes pour appuyer l'utilisation de la midostaurine dans d'autres régimes d'induction, y compris le FLAG-IDA. Les cliniciens ont noté qu'un des bénéfices clés de la midostaurine est l'augmentation du nombre de patients admissibles qui seront en mesure de recevoir une greffe et de survivre plus longtemps. Le CEEP note que les proportions de patients qui ont reçu une allogreffe au fil du temps ne sont pas si différentes entre le groupe midostaurine (59 %) et le groupe placebo (55 %), mais note ensuite qu'il y a une amélioration de la SG significative sur le plan clinique. Les cliniciens inscrits ont également noté que peu d'évènements indésirables de grade 3 et 4 ont été attribués à la midostaurine.

Besoin : options de traitement efficaces qui prolongent la survie

Au Canada, la LAM représente environ 25 % des cas de leucémie chez les adultes. En 2016, l'on a dénombré 1 475 nouveaux cas de LAM au Canada. On a récemment reconnu un sous-groupe de pronostic de la LAM fondé sur la signature génétique moléculaire des cellules leucémiques qui activent les mutations du gène FLT3, qui sont présentes chez environ 30 % des nouveaux cas de LAM. Les patients porteurs d'une mutation du gène FLT3 ont des taux de rechute plus élevés et une SG moins longue que les patients ne présentant pas de mutation. La présence de la mutation du gène FLT3 est considérée comme un biomarqueur de mauvais pronostic. Chez les patients porteurs de la mutation du gène FLT3, outre la recommandation de subir une greffe de cellules souches hématopoïétiques durant la première rémission complète, des interventions ciblées propres à la mutation sont nécessaires. Actuellement, il n'existe pas de traitement ciblé visant la LAM avec mutation du gène FLT3 ayant démontré une amélioration de la survie. Il existe donc un besoin non satisfait chez ce groupe de patients à haut risque. Par conséquent, le CEEP convient qu'il existe un besoin non satisfait chez les patients atteints d'une LAM avec mutation du gène FLT3.

Valeurs et attentes des patients

Expérience des patients atteints de LAM : lourd fardeau des symptômes, effets secondaires importants avec le traitement actuel

Les patients de la Société de leucémie et lymphome du Canada (SLLC) ont indiqué qu'un diagnostic de LAM est une expérience difficile et accablante pour les patients et leur famille, puisqu'il a des répercussions sur leurs relations avec leur communauté et leur famille et peut avoir une incidence financière grave. Les symptômes de la LAM déclarés par les patients incluent la perte d'appétit, la fièvre ou les sueurs nocturnes, la fatigue, la douleur, les ecchymoses ou les saignements, les étourdissements et les éruptions cutanées/changements cutanés.

La SLLC indique que le traitement standard offert aux patients atteints de LAM inclut la chimiothérapie d'induction (cytarabine et anthracycline) suivie d'un maximum de quatre cycles de chimiothérapie de consolidation (après la rémission) ou de l'allogreffe. Dans certains cas, la radiothérapie et une greffe de moelle osseuse sont également nécessaires. La SLLC a indiqué que la majorité des répondants ont affirmé que les traitements actuellement offerts sont satisfaisants sur le plan de la prise en charge des symptômes de leur cancer; cependant, les traitements sont associés à des effets secondaires importants que les patients doivent gérer.

Valeurs des patients au sujet du traitement : amélioration de la survie globale, maîtrise de la maladie et des symptômes

Le CEEP a délibéré sur la rétroaction d'un groupe de défense des intérêts des patients. Selon les commentaires obtenus, les patients accordent de l'importance aux nouvelles options de traitement efficaces qui permettent de maîtriser la maladie, de prolonger la rémission et d'améliorer la qualité de vie et la SG. Le Comité note que les patients qui n'ont jamais pris de midostaurine sont prêts à tolérer les effets secondaires graves associés au

traitement pour améliorer leur survie. Les patients ont indiqué que les symptômes les plus lourds à gérer étaient la douleur, la fatigue, la perte d'appétit ou la perte de poids, et les éruptions ou les changements cutanés.

Le Comité note que l'essai RATIFY n'a pas recueilli de données sur la qualité de vie. Même si le CEEP n'est pas en mesure d'émettre des commentaires sur l'effet de la midostaurine sur la qualité de vie des patients, il note que les patients prenant la midostaurine ont déclaré qu'ils se sentaient globalement mieux et ont remarqué une amélioration substantielle de leur capacité à prendre part aux activités quotidiennes. La Société de leucémie et lymphome du Canada a indiqué que les répondants ont noté les bénéfices suivants liés à la midostaurine : une augmentation de l'appétit et une amélioration substantielle de la capacité à effectuer les activités quotidiennes, mais également la présence de fatigue et de faiblesse.

ÉVALUATION ÉCONOMIQUE

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

Le Groupe d'orientation économique (GOE) du PPEA a évalué les analyses cout/efficacité et cout/utilité du demandeur comparant la midostaurine aux soins usuels, ces derniers étant le traitement d'induction par la daunorubicine (voie intraveineuse, 60 mg/m² aux jours 1 à 3) et la cytarabine (voie intraveineuse, 200 mg/m² aux jours 1 à 7), chez les patients adultes atteints de LAM nouvellement diagnostiquée avec mutation du gène FLT3. Si les patients parviennent à une rémission complète après le traitement d'induction, ils reçoivent quatre cycles de 28 jours de traitement de consolidation par la cytarabine à forte dose (3 000 mg/m² sur une période de trois heures toutes les 12 heures aux jours 1, 3 et 5). La midostaurine ou le placebo ont été administrés par voie orale à une dose de 50 mg deux fois par jour aux jours 8 à 21. La phase d'entretien n'a pas été prise en compte dans le modèle pharmacoéconomique.

Fondement du modèle économique : modèle à survie partitionnée comprenant cinq états de santé

Le modèle pharmacoéconomique comprend cinq états de santé : diagnostic de LAM/traitement d'induction, rémission complète (incluant la consolidation et au-delà), rechute/maladie réfractaire (traitement de seconde intention/réinduction), allogreffe et décès.

Tous les patients commencent au stade initial de diagnostic de LAM/traitement d'induction puis passent à l'état de la rémission complète, de la rechute ou du décès. Les patients en rémission complète peuvent passer à la rechute, à l'allogreffe ou au décès, mais seuls ces patients peuvent recevoir une allogreffe avant la rechute. Les patients recevant une allogreffe peuvent seulement passer au décès (état sans retour) (c.-à-d. pas de rechute/traitement subséquent après l'allogreffe).

Les couts pris en compte dans l'analyse incluent le cout des médicaments, le cout de l'allogreffe, le cout du traitement de seconde intention, le cout lié au décès, le cout des soins courants, les couts liés aux événements indésirables et les couts liés aux complications de l'allogreffe.

L'effet clinique pris en compte dans l'analyse est fondé sur la SG et la survie sans événement de l'essai RATIFY qui représente un suivi de six ans. Les estimations de la SG ont été corrigées en retirant l'efficacité de la midostaurine durant le traitement d'entretien. Une extrapolation a été utilisée pour modéliser la SG et de la survie sans événement à 15 ans au moyen d'un modèle de survie avec guérison. Les renseignements sur l'utilisation du médicament proviennent de l'essai et les couts du médicament proviennent de sources canadiennes. L'utilisation des ressources pour les soins courants (tous les couts des soins médicaux sauf la médication) provient d'une étude du Royaume-Uni. Les couts unitaires des soins courants proviennent de sources canadiennes, mais les couts totaux ne reflètent pas la structure de rémunération à l'acte du Canada. Les événements indésirables proviennent de l'essai RATIFY et les couts unitaires proviennent de sources canadiennes. Les utilités ont été estimées hors de l'essai, au moyen d'une technique d'arbitrage temporel dans un échantillon de la population générale du Royaume-Uni.

Couts liés au médicament : cout élevé de la midostaurine

Le prix courant de la midostaurine est de 167,92 \$ par comprimé de 25 mg. À la posologie recommandée de 50 mg deux fois par jour, le cout de l'ajout de la midostaurine aux soins usuels est de 671,70 \$ par jour et de 9 402 \$ par traitement de 21 jours (utilisée aux jours 8 à 21 de chaque cycle d'induction et de consolidation), en supposant un poids corporel moyen de 70 kg.

Le cout du traitement usuel, en supposant un poids corporel moyen de 70 kg, va comme suit :

- Induction : la daunorubicine coûte 93 \$ par flacon de 20 mg. À la posologie recommandée de 60 mg/m² aux jours 1 à 3 d'un cycle de 21 jours, la daunorubicine coûte 67,75 \$ par jour ou 1 422,90 \$ par cycle de 21 jours (utilisée aux jours 1 à 3 de chaque cycle). La cytarabine coûte 6,75 \$ par flacon de 100 mg. À la

posologie recommandée de 200 mg/m² par jour par voie intraveineuse continue pendant sept jours d'un cycle de 21 jours, la cytarabine coûte 7,65 \$ par jour ou 160,65 \$ par traitement de 21 jours.

- Consolidation : la cytarabine coûte 6,75 \$ par flacon de 100 mg. À la posologie recommandée de 3 000 mg/m² pendant trois heures toutes les 12 heures aux jours 1, 3 et 5, la cytarabine coûte 49,18 \$ par jour ou 1 032,75 \$ par traitement de 21 jours.

Rapport cout/efficacité estimatif : rentable au prix soumis

Le CEEP a délibéré sur le rapport cout/efficacité de la midostaurine comparativement aux soins usuels. Le CEEP note que la meilleure estimation du GOE du PPEA de 22 579 \$ par année de vie ajustée en fonction de la qualité est la même que celle du demandeur. Le CEEP note qu'un horizon temporel de 15 ans est considéré comme raisonnable dans un modèle de survie avec guérison et que le traitement par la midostaurine serait de courte durée, administré seulement durant les phases d'induction et de consolidation, et serait arrêté si le patient reçoit une allogreffe. Le modèle soumis suppose l'absence de rechute après l'allogreffe et aucune allogreffe subséquente. Le CEEP a discuté du fait que le GOE a noté certaines limites du modèle soumis, par exemple l'utilisation d'une population différente et d'un système de santé différent du contexte canadien pour estimer les couts des soins courants administrés aux patients atteints de LAM; l'utilisation d'estimations des utilités qui ne proviennent pas de patients atteints de LAM et l'hypothèse d'une absence d'événements (autre que la survie) après l'allogreffe; les hypothèses concernant les couts liés au décès et aux soins courants; et les hypothèses concernant la durée des soins courants et les taux de complications liées à l'allogreffe. Le GOE a mené de nouvelles analyses pour pallier ces limites du modèle soumis et a modifié l'utilité de l'allogreffe et de la période d'induction, les couts liés au décès, les couts des soins courants, la durée des soins courants, les couts des taux de complications liées à l'allogreffe (les taux réels d'allogreffe ne pouvaient pas être modifiés) et a réduit le cout unitaire de la midostaurine. Cependant, le CEEP note que le GOE a conclu qu'aucun des paramètres testés n'a changé de manière significative le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) du demandeur. Le CEEP note que les facteurs ayant le plus influencé le cout différentiel incluent le cout de l'allogreffe et le cout des médicaments. Les facteurs ayant le plus influencé l'efficacité différentielle incluent le bénéfice lié à la survie de la midostaurine.

Le GOE a noté que la structure du modèle est peu flexible en ce qui concerne la modification des rapports de risques instantanés sous-jacents pour la SG et la survie sans événement. Cependant, le GOE a noté que le demandeur a mené des analyses de sensibilité au moyen d'intervalles de confiance pour les rapports de risques instantanés et de différentes distributions de la survie, ce qui a un effet minime sur le RCED du scénario de référence du demandeur. Globalement, le CEEP note que la véritable ampleur de la différence de cout entre l'ajout de la midostaurine et les soins usuels est incertaine, car les données sur l'utilisation des ressources pour les soins courants proviennent d'une population différente de celle de l'essai RATIFY. Également, les couts unitaires ne sont pas représentatifs du contexte canadien. Tout comme le GOE, le CEEP est d'avis que le cout des soins courants a été surestimé et que, par conséquent, le RCED pourrait être sous-estimé. Cependant, le CEEP tient compte du fait que le GOE a noté que le cout des soins courants n'a pas un effet important sur le RCED. Par conséquent, le CEEP conclut que, sur la base de l'analyse économique soumise et du prix soumis, l'ajout de la midostaurine est rentable comparativement aux soins usuels.

FAISABILITÉ DE L'ADOPTION

Aspects à prendre en considération dans la mise en œuvre et incidence budgétaire : accès au test de détection de la mutation du gène FLT3; traitement d'appoint par voie orale à la chimiothérapie par voie intraveineuse durant les traitements d'induction et de consolidation; incidence budgétaire probablement sous-estimée

Le Comité a examiné les facteurs influençant la faisabilité de la mise en application d'une recommandation de remboursement de la midostaurine. Dans ses commentaires, le GCP souligne les divers aspects à prendre en considération concernant l'application d'une telle recommandation. Le Comité note qu'il y aura un besoin limité dans le temps pour les patients qui ont déjà commencé leur traitement d'induction ou de consolidation. Dans de tels cas, le CEEP est d'avis qu'il serait raisonnable d'offrir la midostaurine en traitement d'appoint. Le Comité a également discuté du fait que les patients qui suivent un traitement de réinduction et de reconsolidation ne seraient pas admissibles au traitement par la midostaurine et note que la midostaurine doit être utilisée chez les patients atteints de LAM nouvelle diagnostiquée, qui n'ont pas été traités encore et qui amorcent un traitement d'induction et de consolidation. De plus, le Comité a discuté du fait que les données probantes de l'essai clinique sont insuffisantes pour appuyer l'utilisation de la midostaurine en association avec une chimiothérapie d'induction (cytarabine et daunorubicine) et de consolidation (cytarabine) standard chez les patients atteints d'une LAM apparue après une radiothérapie ou une chimiothérapie pour traiter un autre cancer ou un autre trouble. Finalement, le CEEP note que même si l'essai RATIFY inclut l'utilisation de la midostaurine en phase d'entretien, Santé Canada n'a pas inclus cette phase dans son indication. Par conséquent, la midostaurine doit être utilisée seulement dans les phases indiquées d'induction et de consolidation.

Le CEEP a délibéré sur la faisabilité de la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement de la midostaurine en association avec une chimiothérapie d'induction et de consolidation standard. Le CEEP note qu'un test validé est nécessaire pour confirmer la présence de la mutation du gène FLT3 chez un patient. Le CEEP note que la plupart des autorités sanitaires offrent le test et qu'il serait nécessaire que les provinces où le test du gène FLT3 n'est pas disponible actuellement le mettent en place. Le CEEP note aussi que les résultats du test du gène FLT3 devraient être obtenus avant ou dans la semaine suivant le début du traitement d'induction, puisque la midostaurine doit idéalement être initiée huit jours après le début du traitement d'induction. Cependant, dans les cas où ce n'est pas possible, le CEEP note que la midostaurine devrait être administrée le plus tôt possible, mais pas après la phase de consolidation du traitement.

Le CEEP note que la posologie et le type d'anthracycline utilisée en traitement d'induction peuvent varier parmi les centres (daunorubicine ou idarubicine, par exemple). Cependant, le CEEP note que la midostaurine peut être ajoutée à n'importe quel régime 7 et 3 d'une chimiothérapie d'induction. De plus, le CEEP note qu'au Canada, la consolidation par la cytarabine à forte dose est offerte pendant deux à quatre cycles et à des doses variables de 9 g/m² à 18 g/m² au total par cycle. Le CEEP note que la midostaurine peut être ajoutée à la phase de consolidation du traitement, peu importe la dose variable et le nombre de cycles. Le Comité a discuté du fait que les autorités sanitaires offrent d'autres régimes de traitement d'induction, notamment le FLAG-IDA. Le CEEP note que les cliniciens représentant le comité consultatif sur les médicaments hématologiques d'Action Cancer Ontario croient que la midostaurine pourrait être utilisée avec d'autres régimes d'induction à visée curative chez cette population. Cependant, le CEEP note que pour le moment, il n'existe pas de données probantes pour appuyer l'utilisation de la midostaurine dans d'autres régimes d'induction, y compris le FLAG-IDA. Finalement, le CEEP note que même si l'essai RATIFY inclut l'utilisation de la midostaurine en phase d'entretien, Santé Canada n'a pas inclus cette phase dans son indication. Par conséquent, la midostaurine doit être utilisée seulement dans les phases indiquées d'induction et de consolidation. De plus, le Comité note que la midostaurine devrait être commencée alors que le patient est à l'hôpital pour son traitement d'induction et de consolidation. Le CEEP note que dans certaines provinces, les médicaments utilisés à l'hôpital ne sont pas financés par l'organisme provincial de lutte contre le cancer ni par le programme public d'assurance médicaments provincial.

Les facteurs ayant le plus influencé l'analyse de l'incidence budgétaire incluent le pourcentage de patients devant recevoir chaque cycle de traitement, le pourcentage de patients prenant de la midostaurine et devant recevoir le traitement de consolidation, et le nombre de patients atteints de la LAM et porteurs de la mutation du gène FLT3. Le CEEP estime que si l'ajout de la midostaurine est mis en application, l'adoption de la midostaurine sur le marché pourrait être beaucoup plus élevée que ce qu'a prévu le demandeur et être aussi élevée que 100 % pour les patients admissibles dès la première année. Le Comité convient qu'une adoption plus importante sur le marché est une hypothèse raisonnable; par conséquent, le Comité est d'avis que l'incidence budgétaire soumise est probablement trop faible. Ainsi, le Comité propose aux autorités sanitaires d'envisager de négocier des ententes de prix ou des structures de cout pour en améliorer l'accessibilité.

Renseignements sur le médicament et la maladie

Médicament	<ul style="list-style-type: none"> La midostaurine est offerte en capsules molles de 25 mg. La dose recommandée de midostaurine est de 50 mg deux fois par jour aux jours 8 à 21 de chaque cycle d'induction par la cytarabine et la daunorubicine et aux jours 8 à 21 de chaque cycle de consolidation par la cytarabine.
Cancer	<ul style="list-style-type: none"> Patients adultes atteints de leucémie aigüe myéloblastique (LAM) nouvellement diagnostiquée avec mutation du gène FLT3.
Faits et chiffres sur la maladie	<ul style="list-style-type: none"> Environ 30 % des nouveaux cas de LAM sont porteurs de la mutation du gène FLT3. Les patients porteurs de la mutation du gène FLT3 ont des taux de rechute plus élevés et une survie globale moins longue que les patients ne présentant pas de mutation.
Traitement de référence actuel	<ul style="list-style-type: none"> Chimiothérapie d'induction (cytarabine et daunorubicine) et de consolidation (cytarabine) standard
Limite du traitement actuel	<ul style="list-style-type: none"> Actuellement, il n'existe pas de traitement ciblé visant la LAM avec mutation du gène FLT3 ayant démontré une amélioration de la survie. Il existe donc un besoin non satisfait chez ce groupe de patients à haut risque.

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

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

- D^r Craig Earle et Lauren Flay Charbonneau, qui n'étaient pas présents à la réunion.
- Cameron Lane, qui n'a pas voté en raison de son rôle de patiente suppléante.

Puisque la recommandation initiale du CEEP a satisfait aux critères de conversion rapide en recommandation finale, un réexamen par le CEEP n'est pas nécessaire et les délibérations et le vote sur la recommandation finale du CEEP n'ont pas eu lieu.

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 de la midostaurine (Rydapt) dans le traitement de la leucémie aigüe myéloblastique (LAM), aucun membre n'est en conflit d'intérêts réel, possible ou perçu et, conformément aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts, aucun membre n'a été exclu du vote.

Sources d'information consultées

Pour éclairer ses délibérations, le CEEP a à sa disposition le rapport d'orientation clinique et le rapport d'orientation économique du 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. Il n'y a pas ici d'information qui ne pouvait pas être dévoilée.

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).