

COMITÉ D'EXPERTS EN EXAMEN DU PPEA (CEEP)

Recommandation finale au sujet de l'olaratumab (Lartruvo) dans le traitement du sarcome des tissus mous avancé

Médicament	Olaratumab (Lartruvo)
Critère de remboursement demandé	En association avec la doxorubicine dans le traitement du patient adulte atteint d'un sarcome des tissus mous avancé non propice au traitement curatif radiothérapeutique ou chirurgical et pour lequel un schéma thérapeutique à base d'anthracycline est approprié.
Demandeur	Eli Lilly Canada
Fabricant	Eli Lilly Canada
Date de l'avis de conformité	23 novembre 2017
Date de présentation de la demande	26 octobre 2017
Parution de la recommandation initiale	29 mars 2018
Parution de la recommandation finale	18 avril 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

À l'issue de l'évaluation des commentaires formulés par les intervenants admissibles, les membres du CEEP jugent que la recommandation initiale respecte les critères de conversion rapide en recommandation finale et qu'un nouvel examen ne s'impose pas.

Cout du médicament	
Cout approximatif du médicament par patient, par mois (28 jours) :	<p>Cout de l'olaratumab : 788,12 \$ la fiole de 190 mg et 2 074 \$ la fiole de 500 mg À la dose recommandée, l'olaratumab coûte :</p> <ul style="list-style-type: none"> • sans gaspillage (500 mg) : 414,80 \$ par jour et 11 614,40 \$ par période de 28 jours; • avec gaspillage (500 mg) : 493,81 \$ par jour et 13 826,67 \$ par période de 28 jours.

Recommandation du CEEP	<p>Le CEEP formule une recommandation conditionnelle relativement au remboursement de l'olaratumab (Lartruvo) administré en association avec la doxorubicine (Olara + DOX) dans le traitement du patient atteint d'un sarcome des tissus mous avancé (STMA) non propice au traitement curatif radiothérapeutique ou chirurgical et chez lequel un schéma thérapeutique à base d'anthracycline est approprié, et ce, uniquement à condition :</p> <ul style="list-style-type: none"> • qu'il y ait amélioration du rapport cout/efficacité à un niveau acceptable; • que le remboursement soit limité dans le temps, jusqu'à ce que des données cliniques plus fiables soient disponibles pour une nouvelle évaluation. <p>Si les conditions susmentionnées ne peuvent être réunies, le CEEP ne recommande pas le remboursement de l'olaratumab. Les patients admissibles doivent présenter un indice fonctionnel satisfaisant et le traitement devra être poursuivi, en association avec DOX (jusqu'à concurrence de huit cycles) ou en monothérapie, jusqu'à ce qu'il y ait progression de la maladie ou apparition d'effets toxiques inacceptables.</p> <p>Le CEEP formule cette recommandation parce qu'il est convaincu du bénéfice clinique net du traitement Olara + DOX sur la base d'une amélioration cliniquement significative de la survie globale (SG) et d'un schéma de nocivité gérable chez une population de patients qui ne disposent pas d'autre traitement. Cependant, le CEEP relève qu'il existe une grande incertitude quant à la SG en raison des limites des données probantes issues de l'essai clinique de phase II. Le CEEP est d'avis que le traitement Olara + DOX s'aligne sur les valeurs des patients dans la mesure où il peut prolonger la survie et a un schéma de nocivité gérable; par contre, il n'a pu déterminer l'effet de l'olaratumab sur la qualité de vie des patients, car celle-ci n'a pas été évaluée dans l'essai clinique.</p> <p>Le CEEP estime que, d'après les estimations de prix indiquées et les estimations découlant de la nouvelle analyse du Groupe d'orientation économique, Olara + DOX ne présente pas un rapport cout/efficacité avantageux chez cette population de patients par rapport à DOX seule. De plus, il existe des incertitudes dans les données cliniques disponibles qui sont utilisées dans le modèle économique.</p>
Prochaines étapes possibles pour les parties prenantes	<p>Veiller à ce que l'efficacité clinique et le rapport cout/efficacité reposent sur des données probantes</p> <p>Le CEEP prend note que les résultats finaux de l'essai clinique de phase III ANNOUNCE sont prévus pour 2020. Étant donné l'incertitude entourant l'ampleur du bénéfice clinique et le rapport cout/efficacité, les autorités sanitaires auraient intérêt à envisager le</p>

remboursement limité dans le temps d'Olara + DOX, dans une perspective de réévaluation de l'efficacité, de l'innocuité et du rapport cout/efficacité lorsque le demandeur communiquera les résultats finaux de l'essai ANNOUNCE. Le CEEP signale que cette façon de faire permettrait de favoriser l'accès équitable et en temps opportun à des traitements prometteurs, tout en veillant à ce que ces traitements, dont le remboursement par les régimes publics est à l'étude, s'appuient sur des données probantes rigoureuses qui démontrent de manière satisfaisante leur efficacité, leur innocuité et leur rentabilité.

Ententes sur le prix pour améliorer le rapport cout/efficacité

Étant donné que le CEEP est convaincu du bénéfice clinique net du traitement Olara + DOX chez les patients atteints d'un sarcome des tissus mous avancé ou métastatique, les autorités sanitaires pourraient envisager des ententes sur le prix ou des structures de couts qui rendraient le rapport cout/efficacité de l'olatumab acceptable.

Des flacons plus petits pour réduire le gaspillage de médicament

Le CEEP remarque que la disponibilité de flacons de plus petite taille sera un élément important pour réduire le gaspillage de médicament. Actuellement, seul le flacon de 500 mg est disponible; le format de 190 mg devrait être disponible au quatrième trimestre de 2018. Le CEEP est d'avis que l'arrivée d'un flacon plus petit aura un effet important sur le rapport cout/efficacité différentiel (RCED), car le format de 500 mg entraîne beaucoup de gaspillage.

L'olatumab : un besoin limité dans le temps

Dans la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement d'Olara + DOX, les autorités sanitaires auraient sans doute intérêt à prendre en compte le besoin limité dans le temps de l'ajout d'olatumab à DOX administrée en monothérapie chez les patients atteints d'un STMA dont la maladie n'a pas progressé et qui sont admissibles au traitement selon les critères de l'étude.

Note : Les questions du Groupe consultatif provincial (GCP) sont traitées en détail dans le Résumé des délibérations du CEEP et dans un tableau récapitulatif à l'annexe 1.

Résumé des délibérations du CEEP

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

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

Le sarcome des tissus mous (STM) est un groupe hétérogène de tumeurs malignes dérivées du mésenchyme, situées à l'extérieur des os, qui ont des sièges différents et présentent des variantes métastatiques, histologiques et moléculaires. Cet aspect hétérogène du STM augmente le risque de déséquilibre des facteurs pronostiques, connus ou inconnus, dans les études prospectives à petite échelle. En situation métastatique, ce risque est aggravé par les intervalles variables entre le diagnostic de la tumeur primitive et l'apparition de métastases (période de rémission) qui reflètent la virulence du sarcome. Les types histologiques de STM les plus courants sont le liposarcome, le léiomyosarcome et le sarcome pléomorphe indifférencié. Les STM constituent moins de 1 % de tous les cancers et les statistiques canadiennes les plus récentes (2013) font état de 1255 cas et de 765 décès. Le STM primitif est traité par chirurgie seulement, ou par chirurgie et radiothérapie avec ou sans chimiothérapie néoadjuvante. Chez la plupart des patients ayant des métastases, la chirurgie n'est pas appropriée. Si leur état le permet, ils recevront des traitements de chimiothérapie palliative. Au Canada, le traitement de première intention standard est la doxorubicine (DOX) en monothérapie. Différents médicaments ont été évalués au cours des 20 dernières années, mais aucun n'a offert une amélioration de la survie globale (SG). Chez les patients nécessitant de la chimiothérapie palliative, la survie médiane à partir du diagnostic est brève, de l'ordre de 12 à 18 mois, et moins de 10 % survivent au-delà de cinq ans. Le CEEP est d'avis qu'il y a un besoin considérable de nouvelles options thérapeutiques efficaces chez cette population de patients.

Le CEEP a délibéré sur les résultats de l'essai clinique ouvert JGDG qui comporte deux parties : la phase Ib et la phase II (randomisée). La phase Ib évalue l'innocuité du traitement Olara + DOX, et la phase II en évalue l'efficacité et l'innocuité. Sur la base de la phase II de l'essai JGDG, le CEEP conclut que le traitement Olara + DOX présente un bénéfice clinique net en comparaison de DOX en monothérapie. Malgré les limites de la structure de l'essai, à savoir la petite taille de l'échantillon et le recours à un test bilatéral au niveau de signification alpha de 0,2 qui accroît la probabilité de détecter un faux positif pour le critère d'évaluation principal, le CEEP est d'accord avec le Groupe d'orientation clinique (GOC) sur le fait que l'ampleur considérable du bénéfice observé pour la survie globale (SG) (amélioration absolue de 11,8 mois) est cliniquement significative chez cette population. Cependant, le Comité reconnaît par ailleurs que la séparation hâtive des courbes de Kaplan Meier pour la survie indique la possibilité d'un effet ou d'une différence entre les groupes sur le plan biologique par opposition à l'effet des traitements. Cette situation a été soulignée par le GOC dans son analyse. Le CEEP prend note que l'effet d'Olara + DOX sur la qualité de vie (QDV) des patients est inconnu, car celle-ci n'a pas été évaluée dans l'essai. Le CEEP a discuté du fait qu'Olara + DOX présente plus d'effets toxiques que DOX en monothérapie; toutefois, ces effets sont considérés comme légers et gérables. Le CEEP a discuté du fait que les conclusions que l'on peut tirer à partir des données d'un essai de phase II ne sont pas aussi rigoureuses que celles que l'on peut tirer d'un essai clinique randomisé (ECR) de phase III, rendant ainsi difficile la détermination de l'ampleur du bénéfice à long terme d'Olara + DOX. Le CEEP ajoute que les essais de phase II servent à générer des hypothèses et que leur rôle consiste à déterminer s'il y a lieu d'entreprendre un essai de confirmation de phase III. Le CEEP prend en compte le fait que l'ECR de phase III en cours (ANNOUNCE), qui compare Olara + DOX à DOX en monothérapie chez les patients ayant un STM métastatique, comprend maintenant 460 patients, et que les résultats finaux devraient être disponibles en 2020. Le critère d'évaluation principal de l'essai ANNOUNCE est la SG. Des données sur la QDV sont également recueillies. Puisque l'essai n'a pas été interrompu prématurément sur le motif éthique voulant que le traitement par Olara + DOX soit offert aux deux groupes de traitement, le CEEP convient que l'incertitude absolue demeure. Compte tenu des limites de l'essai de phase II JGDG et de l'incertitude entourant l'ampleur du bénéfice de SG rapporté, le CEEP est d'avis qu'une fois les résultats finaux de l'essai ANNOUNCE publiés, il y aura lieu de permettre l'accès aux données cliniques et d'innocuité en vue d'une nouvelle évaluation.

Le CEEP s'est penché sur la possibilité de généralisation des résultats de l'essai JGDG et remarque que plus de la moitié des patients de l'essai ont déjà fait l'objet d'un traitement. Sur la base de l'opinion du Groupe d'orientation clinique (GOC) et des commentaires des cliniciens inscrits, le CEEP considère que pour la plupart des patients canadiens ce sera un traitement de première intention et que les résultats de l'essai JGDG peuvent être généralisés à la population canadienne. Cependant, on s'attend à ce qu'il y ait des patients qui devront recevoir un traitement de deuxième intention par Olara + DOX (p. ex. : des patientes présentant un léiomyosarcome utérin). Le CEEP est d'avis que l'admissibilité au traitement ne devrait pas être restreinte selon un sous-type histologique, sauf dans le cas de patients présentant un sarcome de Kaposi qui ont été exclus de l'essai JGDG. De même, les patients présentant

des tumeurs stromales gastro-intestinales (TSGI) devraient également ne pas être admissibles au traitement, car aucun patient présentant des TSGI ne faisait partie de l'essai JGDG et il n'existe pas de données probantes sur l'utilisation d'Olara + DOX chez cette population.

Le CEEP a délibéré sur les commentaires présentés par un groupe de défense des intérêts des patients et prend note que les patients ayant un STM souhaitent avoir accès à des traitements qui aident à stopper la progression de la maladie, prolongent la survie, améliorent la QDV et offrent un schéma de nocivité gérable. Les patients ont signalé que les traitements disponibles peuvent être éprouvants et réduisent leur qualité de vie. Les patients ont également rapporté expérimenter plusieurs symptômes en lien avec le siège de leur tumeur, notamment de la douleur, de l'insomnie, de l'épuisement et divers autres problèmes. Le CEEP note qu'une amélioration cliniquement significative de la SG et un schéma de nocivité gérable font partie des attentes des patients. Le CEEP note également que la QDV, qui est grandement altérée chez les patients ayant un STM, n'a pas été évaluée dans l'essai. Par conséquent, on ne sait pas vraiment si le traitement Olara + DOX offre une amélioration significative au regard de ce critère important pour les patients. Le CEEP est d'avis que les résultats de l'essai ANNOUNCE fourniront des données pouvant apporter des réponses à des questions importantes sur l'ampleur du bénéfice relatif à la SG et d'autres critères importants pour les patients, comme la QDV. Dans l'ensemble, le CEEP conclut que, même s'il n'existe pas de données sur la QDV, les améliorations significatives de la SG et les effets toxiques gérables observés chez un groupe de patients dont les besoins sont considérables sont des éléments qui correspondent aux attentes des patients.

Le CEEP a délibéré sur le rapport cout/efficacité d'Olara + DOX en comparaison de DOX seule et en conclut que, au prix indiqué, Olara + DOX n'offre pas un rapport cout/efficacité satisfaisant. Le CEEP prend note que les estimations de l'effet clinique utilisées dans le modèle économique amènent une large part d'incertitude dans le rapport cout/efficacité différentiel (RCED). Sur cette base, l'hypothèse contenue dans les résultats indiqués concernant le nombre d'années que l'on prévoit que les patients vivront et bénéficieront du traitement Olara + DOX (horizon temporel) est l'élément qui joue le plus sur le RCED. Le CEEP est d'avis que le pronostic des patients ayant un STM avancé ou métastatique est sombre et que, par conséquent, il est irréaliste de s'attendre à ce que les patients survivent 25 ans. Étant donné ce motif clinique et l'incertitude associée à l'ampleur du bénéfice relatif à la SG offert par Olara + DOX, le CEEP est d'accord avec la décision du Groupe d'orientation économique (GOE) de ramener l'horizon temporel à cinq ans. Le CEEP note également que les méthodes utilisées pour extrapoler le bénéfice à long terme (modèle paramétrique), ainsi que la source des données relatives aux patients utilisées pour déterminer les coûts d'achat des médicaments ont un impact sur le RCED. Le CEEP est d'accord avec les changements apportés par le GOE à ces deux éléments, et avec le fait que la combinaison de ces trois éléments fait augmenter considérablement le RCED. Par conséquent, le CEEP conclut qu'Olara + DOX n'offre pas un rapport cout/efficacité avantageux au prix indiqué. Le CEEP est d'avis que les résultats de l'essai de phase III en cours ANNOUNCE seront importants pour voir ce qu'il en est réellement de l'incertitude entourant l'ampleur du bénéfice relatif à la SG avec Olara + DOX et du rapport cout/efficacité qui en résulte. Par ailleurs, même si le sujet n'a pas été abordé dans les estimations de la nouvelle analyse du GOE, le CEEP souligne que l'éventuelle disponibilité d'un flacon de format plus petit (190 mg) au cours de 2018 aurait un impact significatif sur le RCED, car le flacon de 500 mg, actuellement le seul format offert, est susceptible d'entraîner beaucoup de gaspillage.

Le CEEP a discuté de la faisabilité de la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement d'Olara + DOX et a noté plusieurs facteurs mentionnés par le GCP. Le CEEP trouve raisonnable qu'Olara + DOX puisse être offert pendant une certaine période aux patients qui reçoivent actuellement DOX en monothérapie et dont la maladie n'a pas progressé. Le CEEP trouve également raisonnable que les patients puissent continuer le traitement avec Olara en monothérapie après la période prévue du traitement avec DOX, car cela respecte le protocole de l'essai. Par ailleurs, le CEEP est d'avis que la population admissible au remboursement ne devrait pas être restreinte selon un sous-type histologique, sauf dans le cas de patients présentant un sarcome de Kaposi qui ont été exclus de l'essai JGDG. De même, les patients présentant des TSGI devraient également ne pas être admissibles au traitement, car aucun patient présentant des TSGI ne faisait partie de l'essai JGDG et il n'existe pas de données probantes sur l'utilisation d'Olara + DOX chez cette population.

Le CEEP prend note que la disponibilité de flacons plus petits sera un facteur important pour réduire le gaspillage de médicament. Actuellement, seul le flacon de 500 mg est disponible; le format de 190 mg devrait être offert au quatrième trimestre de 2018. Le CEEP reconnaît l'importance de pouvoir disposer d'un flacon plus petit pour réduire le gaspillage de médicament et l'impact du cout ajouté sur le RCED. Le CEEP remarque que les résultats de l'analyse de l'impact budgétaire varient selon le nombre de patients qui seront admissibles au traitement Olara + DOX et la disponibilité du flacon de 190 mg. Pour cette raison, le CEEP réaffirme l'importance de mettre à la disposition des autorités sanitaires des flacons plus petits pour minimiser le gaspillage.

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 :

- une revue systématique effectuée dans le cadre du PPEA;
- des documents tirés du rapport d'orientation clinique contenant des précisions sur le contexte clinique;
- une évaluation du modèle économique et de l'analyse de l'impact budgétaire fournis par le fabricant;
- les conseils émis par les groupes d'orientation clinique et économique du PPEA;
- les commentaires présentés par un groupe de défense des intérêts des patients : la Fondation canadienne du sarcome (FCS);
- les commentaires présentés par les cliniciens inscrits;
- les commentaires présentés par le Groupe consultatif provincial (GCP) du PPEA.

La rétroaction sur la recommandation initiale du CEEP fournie par :

- un groupe de cliniciens inscrits;
- le GCP;
- le demandeur : Eli Lilly Canada

La recommandation initiale du CEEP consistait à recommander le remboursement de l'olatumab (Lartruvo) en association avec la doxorubicine (Olara + DOX) chez les patients ayant un sarcome des tissus mous avancé (STMA) non propice au traitement curatif radiothérapeutique ou chirurgical et pour lesquels un schéma thérapeutique à base d'anthracycline est approprié, et ce, uniquement à condition :

- 1) qu'il y ait amélioration du rapport cout/efficacité à un niveau acceptable;
- 2) que le remboursement d'Olara + DOX soit limité dans le temps, jusqu'à ce que des données cliniques plus fiables soient disponibles pour une nouvelle évaluation. La rétroaction reçue sur la recommandation initiale formulée par le CEEP indique que le fabricant, le GCP et le groupe de cliniciens inscrits sont en accord avec la recommandation initiale. Aucune rétroaction n'a été reçue de la part d'un groupe de défense des intérêts des patients.

Bénéfice clinique global

Portée de la revue systématique du PPEA

La revue vise à évaluer l'innocuité et l'efficacité de l'olatumab (Lartruvo) en association avec la doxorubicine dans le traitement de patients ayant un sarcome des tissus mous avancé (STMA) non propice au traitement curatif radiothérapeutique ou chirurgical et pour lesquels un schéma thérapeutique à base d'anthracycline est approprié.

Étude retenue : essai de phase II randomisé et à petite échelle

La revue systématique du PPEA comprend un essai clinique ouvert (JGDG) qui comporte deux parties : la phase Ib et la phase II (randomisée). La phase Ib de l'essai n'est pas randomisée et tous les patients (n = 15) ont reçu de l'olatumab (Olara) en association avec la doxorubicine (DOX). Dans la phase II de l'essai JGDG, les patients ont été répartis au hasard en deux groupes égaux selon un rapport de 1:1. Les patients d'un groupe ont reçu le traitement par Olara + DOX (n = 66), et ceux de l'autre, le traitement par la doxorubicine seulement (n = 67). Le CEEP a pris note de la petite taille de l'échantillon de l'étude.

Olara a été administré à une dose de 15 mg/kg aux jours 1 et 8, et DOX a été administrée à une dose de 75 mg/m² au jour 1, et ce, à chaque cycle de 21 jours, jusqu'à un maximum de huit cycles. Pour minimiser le risque de cardiotoxicité associé à DOX, les patients recevant plus de quatre cycles de doxorubicine pouvaient recevoir du dexrazoxane au jour 1 des cycles 5 à 8, à la discrétion du chercheur, peu importe leur groupe (Olara + DOX ou DOX). Le dexrazoxane était administré selon un ratio de 10:1 par rapport à la dose de doxorubicine administrée. Le dexrazoxane a été administré à 38 (59,4 %) et 29 (44,6 %) patients faisant respectivement partie du groupe Olara + DOX et du groupe DOX.

Le CEEP remarque que l'essai JGDG permet un seuil de signification de 0,20 (seuil de signification minimal de 0,1999 ajusté pour l'analyse intermédiaire). Par contre, le résultat principal en matière d'efficacité est rapporté dans la publication principale selon des intervalles de confiance (IC) de 95 % (ce qui correspond à un seuil de signification de 0,05). Cela découle d'une modification ultérieure apportée au plan d'analyse statistique prévu. Sur la base de ce changement ultérieur de plan d'analyse, il y a un chevauchement important des IC de 95 % des taux de survie médiane sans progression (SSP) rapportés pour les groupes Olara + DOX et DOX. De plus, l'IC de 95 % du rapport des risques instantanés (RRI) stratifié de la SSP contient la valeur 1,0 (valeur de l'hypothèse nulle). Les auteurs rapportent également des résultats basés sur le plan d'analyse original (seuil de signification de 0,2), où une amélioration statistiquement significative de la SSP en faveur du groupe Olara + DOX a été obtenue. Le CEEP est d'avis qu'il existe un degré important d'incertitude dans les résultats de l'essai JGDG étant donné qu'on y accorde

une valeur de risque de 20 % pour conclure à une différence statistique de SSP là où il n'y en a pas. Il est intéressant de noter que l'essai ne définit aucune méthode pour évaluer l'importance de critères d'évaluation secondaires.

La revue du PPEA comporte également de l'information contextuelle sur une comparaison de traitements indirecte (CTI) fournie par le fabricant et évaluant Olara par rapport à d'autres options thérapeutiques chez les patients présentant un STMA. Le CEEP note que l'essai JGDG fait la comparaison avec DOX, et cela est considéré comme étant la meilleure comparaison dans le contexte canadien. Sur cette base, la CTI n'a pas été discutée davantage ni utilisée pour orienter les conclusions du CEEP.

Population étudiée : possibilité de variables de confusion inconnues

Pour être admissibles à la phase Ib ou à la phase II, les patients doivent être âgés de 18 ans ou plus, présenter un diagnostic histologiquement confirmé de STM avancé localement ou métastatique n'ayant pas fait l'objet de traitement à l'anthracycline, avoir un indice fonctionnel (IF) de 0 à 2 selon le Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), pouvoir fournir des tissus tumoraux pour la détection par immunohistochimie de récepteurs α du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF-R α). Les principaux critères d'exclusion sont la présence d'un sarcome de Kaposi ou de métastases au système nerveux central non traitées et un traitement passé aux anthracyclines et aux anthracènediones (mitoxantrone).

Un total de 133 patients ont été recrutés pour la phase II de l'essai JGDG. On a affecté au hasard 66 patients au groupe Olara + DOX et 67 patients au groupe DOX. Les caractéristiques de base sont bien équilibrées, à part une proportion un peu plus forte de femmes dans le groupe Olara + DOX par rapport au groupe DOX (respectivement 61 % et 51 %). La plupart des patients du groupe Olara + DOX et du groupe DOX sont de race blanche (83 % et 90 %) et ont un IF EGOG entre 0 et 1 (94 % dans chacun des groupes). Six pour cent des patients de chaque groupe ont un IF de 2. Plus de la moitié des patients ont déjà reçu un traitement ou plus dans chaque groupe (respectivement 59 % et 54 %). Le CEEP prend note que certaines discussions du GOC indiquent que l'information est restreinte concernant le siège primitif des métastases et que la comparaison des types histologiques se limite au léiomyosarcome par rapport au non-léiomyosarcome. Compte tenu de la petite taille de l'échantillon de l'essai, le CEEP est d'avis qu'un tel déséquilibre de facteurs pronostiques entre les groupes risque de mener à des résultats faux positifs ou négatifs.

Il y a eu un total de 17 (26 %) et de 16 (24 %) violations majeures au protocole dans les groupes Olara + DOX et DOX. Les raisons les plus fréquentes de ces violations importantes au protocole sont des problèmes de consentement éclairé (dans les deux groupes), des procédures non suivies ou des visites non effectuées (Olara + DOX) et des critères d'inclusion ou d'exclusion non respectés (DOX).

Principaux résultats quant à l'efficacité : amélioration importante, mais d'ampleur incertaine, de la survie globale; nouvelle évaluation une fois les résultats de l'essai ANNOUNCE connus

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité à propos duquel le CEEP a délibéré est la SSP évaluée par le chercheur, critère d'évaluation principal de la phase II de l'essai, définie comme étant le temps écoulé entre la date de la randomisation et la date de début d'une progression tumorale confirmée ou celle du décès, sans égard à la cause de ce dernier. Les critères d'évaluation secondaires sont la SG, le taux de réponse objective (TRO) et l'innocuité. Dans la phase I de l'essai, le critère d'évaluation principal de l'efficacité portait sur l'innocuité. Dans la présente recommandation, la phase I de l'essai n'est pas abordée plus longuement, car le CEEP n'y a pas eu recours dans ses discussions ou pour établir la recommandation. Au 15 août 2014, la SSP médiane est de 6,6 mois dans le groupe Olara + DOX et de 4,1 mois dans le groupe DOX (RRI stratifié de 0,672; IC de 95 %; 0,442 à 1,021; $P = 0,0615$). Même si les résultats sont présentés selon un seuil de signification de 0,05, le CEEP prend note que la signification n'est établie qu'au seuil alpha de 0,2, ce qui correspond à la structure originale de l'essai. Le CEEP estime qu'un risque de détection d'un faux positif de 20 % est élevé et rend incertains les résultats relatifs à la SSP. En ce qui a trait aux critères d'évaluation secondaires, la SG s'est améliorée favorablement dans le groupe Olara + DOX comparativement au groupe DOX (26,5 par rapport à 14,7; RRI de 0,463 [0,301 à 0,710]; $p = 0,0003$). Le TRO s'est aussi amélioré favorablement dans le groupe Olara + DOX comparativement au groupe DOX, respectivement 18,2 % et 11,9 % ($P = 0,3421$).

Malgré les limites dues à la nature de la phase II de l'essai, à savoir la petite taille de l'échantillon et le recours à un test bilatéral au niveau de signification alpha de 0,2 dans l'analyse du critère d'évaluation principal, le CEEP estime que le bénéfice observé quant à la survie globale (SG) est considérable (amélioration absolue de 11,8 mois) et cliniquement significatif chez cette population dont les besoins sont grands. Le CEEP convient que ces résultats sont très prometteurs, mais incertains, et nécessitent d'être confirmés. En particulier, la séparation hâtive des courbes de Kaplan Meier relatives à la survie indique la possibilité d'un effet sur le plan biologique plutôt que d'un effet des traitements. Le CEEP est d'avis qu'un tel effet biologique est plausible étant donné la nature hétérogène des STM et

la petite taille de l'échantillon de l'étude, qui peuvent avoir induit un déséquilibre entre les groupes quant à des facteurs pronostiques inconnus.

Même si plus de la moitié des patients de l'essai ont déjà été traités, le CEEP est d'avis que les résultats de l'essai peuvent être généralisés à la population canadienne de patients, dont la majorité en sera au traitement de première intention. Cependant, on s'attend à ce que des patients reçoivent Olara + DOX en traitement de deuxième intention (p. ex., des patientes présentant un léiomyosarcome utérin). De plus, le CEEP est d'avis que l'admissibilité au traitement ne devrait pas être restreinte selon un sous-type histologique, sauf dans le cas de patients présentant un sarcome de Kaposi qui ont été exclus de l'essai JGDG. De même, les patients présentant des tumeurs stromales gastro-intestinales (TSGI) devraient également ne pas être admissibles au traitement, car aucun patient présentant des TSGI ne faisait partie de l'essai JGDG et il n'existe pas de données probantes sur l'utilisation d'Olara + DOX chez cette population.

Le CEEP a discuté de l'ECR de phase III en cours (ANNOUNCE) qui compare Olara + DOX à DOX en monothérapie chez les patients ayant un STM métastatique. Cet essai comprend maintenant 460 patients et les résultats finaux devraient être disponibles en 2020. Le critère d'évaluation principal de l'essai est la SG, et des données sur la QDV sont également recueillies. Puisque cet essai n'a pas été interrompu prématurément pour des considérations éthiques (c.-à-d., offrir le traitement Olara + DOX aux deux groupes), le CEEP est d'avis que l'incertitude absolue demeure toujours. Étant donné les résultats très prometteurs au regard de la SG de l'essai JGDG, le CEEP est d'avis qu'il était raisonnable de permettre aux patients d'avoir accès au traitement. Toutefois, le CEEP considère que les limites de la phase II de l'essai JGDG et l'incertitude entourant l'ampleur du bénéfice relatif à la SG rapportée demeurent et, qu'une fois les résultats finaux de l'essai ANNOUNCE publiés, il y aura lieu de permettre l'accès aux données cliniques et d'innocuité en vue d'une nouvelle évaluation. Le CEEP note également que Santé Canada a émis un avis de conformité conditionnel, dans l'attente des résultats des essais cliniques visant à vérifier le bénéfice attendu d'Olara + DOX chez cette population de patients.

Résultats rapportés par les patients : non évalués

Le CEEP prend note que l'essai JGDG n'a pas évalué la QDV. Sur la base des commentaires présentés par un groupe de défense des intérêts des patients, le CEEP est d'avis que la QDV est un critère d'évaluation important pour les patients. Cependant, le Comité n'a pu évaluer l'effet d'Olara + DOX sur cet aspect. Le CEEP souligne l'importance d'effectuer une nouvelle évaluation une fois les résultats de l'essai ANNOUNCE disponibles, car cet essai recueille des données sur la QDV.

Innocuité : des effets toxiques plus importants avec l'olaratumab

Le CEEP a discuté du schéma de nocivité de l'olaratumab observé dans l'essai JGDG. Les patients ont subi des événements indésirables (EI) de grade 3 dans la même proportion dans les deux groupes, Olara + DOX et DOX (38 % dans chaque groupe). Toutefois, un plus fort pourcentage de patients du groupe Olara + DOX, en comparaison du groupe DOX, ont subi des EI de grade 4 (42 % par rapport à 31 %) et des événements indésirables de grade 3 ou plus liés au traitement (67 % par rapport à 55 %). La proportion de patients ayant subi des événements indésirables graves (respectivement 42 % et 38 %) et des événements indésirables graves liés au traitement (respectivement 22 % et 20 %) est semblable dans les deux groupes. Des réactions à la perfusion ont été observées seulement dans le groupe Olara + DOX (13 %). Les effets toxiques ont été plus importants avec Olara + DOX qu'avec DOX seule, mais n'ont pas entraîné une augmentation du nombre d'épisodes de neutropénie fébrile, d'hospitalisations, d'arrêts de traitement ni de décès. De plus, le Groupe d'orientation clinique est d'avis que ces effets toxiques étaient gérables. Le CEEP retient que les effets toxiques sont plus nombreux dans le groupe avec Olara + DOX que dans le groupe avec DOX en monothérapie, mais le Comité est d'avis que ces effets toxiques sont légers et gérables.

Besoin et fardeau de la maladie : une maladie hétérogène

Le sarcome des tissus mous (STM) est un groupe hétérogène de tumeurs malignes dérivées du mésenchyme et situées à l'extérieur des os. Le STM n'est pas spécifique à un organe; il peut avoir différents sièges, métastases et variantes histologiques et moléculaires. Les sièges primaires de métastases les plus fréquents sont les membres inférieurs, les fesses et l'abdomen. L'aspect hétérogène du STM augmente le risque de déséquilibre des facteurs pronostiques, connus ou inconnus, dans les études prospectives à petite échelle. En situation métastatique, ce risque est aggravé par les intervalles variables entre le diagnostic de la tumeur primitive et l'apparition de métastases (périodes de rémission) qui sont un reflet de la virulence du sarcome. Les types histologiques de STM les plus courants sont le liposarcome, le léiomyosarcome et le sarcome pléomorphe indifférencié.

Les STM constituent moins de 1 % de tous les cancers et les statistiques canadiennes les plus récentes (2013) font état de 1255 cas et de 765 décès. En excluant les sarcomes pédiatriques, le pic d'incidence des STM se situe entre 60 et 80 ans, mais la dispersion de la maladie est forte et touche aussi les adolescents et les jeunes adultes. Le STM

primitif est traité par chirurgie seulement ou par chirurgie et radiothérapie avec ou sans chimiothérapie néoadjuvante. Pour la plupart des patients qui ont des métastases, la chirurgie n'est pas appropriée. Si leur état le permet, ils recevront des traitements de chimiothérapie palliative. Différents médicaments ont été évalués au cours des 20 dernières années, mais aucun n'a présenté un avantage de survie globale (SG) et le traitement de première intention standard au Canada demeure la doxorubicine (DOX). Chez les patients nécessitant de la chimiothérapie palliative, la survie médiane à partir du diagnostic est brève, de l'ordre de 12 à 18 mois, et moins de 10 % survivent pendant cinq ans. Sur la base d'un jugement clinique, le CEEP estime raisonnable que le nombre de patients susceptibles d'être admissibles au traitement Olara + DOX soit entre 500 et 600 par année. Par conséquent, il reconnaît qu'il y a nécessité d'options thérapeutiques nouvelles et plus efficaces chez cette population de patients.

Commentaires des cliniciens inscrits : bénéfice significatif de la survie globale

Les cliniciens inscrits sont d'avis que DOX en monothérapie est l'option thérapeutique standard chez les patients canadiens. Selon eux, l'ampleur du bénéfice observé au regard de la SG avec Olara + DOX est considérable : un bénéfice comme on n'en a pas vu depuis des décennies avec les divers médicaments étudiés dans le traitement des STM. Le CEEP convient qu'Olara + DOX présente une amélioration très prometteuse de la SG, mais que les résultats à cet effet doivent être confirmés à partir des résultats finaux de l'essai randomisé de phase III ANNOUNCE. Sur la base des résultats de l'essai JGDG, les cliniciens inscrits indiquent que tous les patients qui sont des candidats au traitement par DOX en monothérapie devraient également être admissibles au traitement par Olara + DOX, sans égard aux caractéristiques histologiques. Le CEEP estime que l'admissibilité ne devrait être refusée qu'aux patients présentant un sarcome de Kaposi, car ils ont été exclus de l'essai JGDG, et aux patients présentant des TSGI, car aucun patient présentant des TSGI ne faisait partie de l'essai JGDG.

Les cliniciens inscrits ont également noté qu'Olara + DOX est associé à une augmentation de la myélosuppression, de mucosité, des vomissements ainsi que des douleurs abdominales et musculosquelettiques, comparativement à la doxorubicine seule.

Valeurs et attentes des patientes

Valeurs des patients atteints d'un sarcome des tissus mous : amélioration de la qualité de vie et options de traitement efficaces

Le CEEP a délibéré sur les commentaires présentés par un groupe de défense des intérêts des patients décrivant l'expérience de quatre patients et aidants confrontés à un STM. Les patients décrivent l'impact important que le STM a sur leur qualité de vie. Ils rapportent ne pas être capables d'accomplir leurs tâches quotidiennes, à part celles liées au traitement. Les patients sont aux prises avec de l'insomnie, de l'épuisement et des difficultés multiples selon le siège de la tumeur. Les soignants indiquent que de voir un être cher lutter contre le cancer est une expérience bouleversante, particulièrement s'il n'a pas accès à des traitements appropriés.

Les patients expliquent aussi que les traitements offerts contre les STM peuvent être très durs et avoir un impact négatif sur leur QDV. Malgré la possibilité d'avoir accès à de la chimiothérapie, les patients doivent souvent renoncer à être traités en raison de la progression de la maladie ou des effets toxiques associés au traitement. Les patients signalent également la difficulté de traiter leur maladie étant donné les nombreux sous-types existants et l'absence de traitement « de référence standard ».

Valeurs des patients au sujet du traitement : amélioration de la survie, progression de la maladie, qualité de vie et schéma de nocivité gérable.

Les patients indiquent que tout traitement qui arrête la progression de la maladie ou augmente la durée de vie est très attrayant, car la progression est habituellement rapide après l'établissement du diagnostic de STM. Les nouvelles options thérapeutiques pouvant améliorer la qualité de vie, arrêter la progression de la maladie et offrir un schéma de toxicité gérable s'avèrent intéressantes, car les patientes estiment qu'en fin de compte, cela améliorera leur situation.

Deux personnes ayant une expérience directe avec l'olaratumab (un patient et un aidant) ont présenté des commentaires. Le patient indique que la progression de la maladie s'est arrêtée, et que les effets secondaires s'avèrent peu importants. La personne soignante indique que, grâce à ce traitement, elle a moins de choses à prendre en charge et à supporter, le tout accompagné de résultats positifs et d'effets secondaires moins nombreux.

Le CEEP note que l'amélioration cliniquement significative de la SG et le schéma de nocivité gérable s'alignent sur les attentes des patients. Le CEEP note toutefois que la QDV, qui est grandement altérée chez les patients ayant un STM, n'a pas été évaluée au cours de l'essai; par conséquent, il est difficile de savoir si Olara + DOX offre une amélioration significative de cet élément important pour les patients. Le CEEP est d'avis que les résultats de l'essai

ANNOUNCE fourniront de l'information qui permettra de mieux répondre à des questions importantes sur l'ampleur du bénéfice ou d'autres résultats qui comptent pour les patients, comme la QDV. Dans l'ensemble, le CEEP conclut qu'Olara + DOX s'aligne sur les valeurs des patients.

ÉVALUATION ÉCONOMIQUE

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

Le GOE a évalué les analyses cout/efficacité et cout/utilité comparant Olara + DOX et DOX en monothérapie chez les patients ayant un STMA.

Fondement du modèle économique : petit essai clinique de phase II pour estimer l'effet clinique

Les couts retenus sont ceux liés à l'achat et à l'administration du médicament, à la surveillance cardiaque, à la prise en charge des EI, aux traitements subséquents et au gaspillage.

Les principales estimations de l'effet clinique prises en compte dans l'analyse portent sur la SG, la SSP, les valeurs d'utilité et les désutilités associées aux événements indésirables. Le CEEP note que les estimations de l'effet clinique comportent de l'incertitude étant donné la source des données de l'essai clinique. De plus, l'extrapolation sur 25 ans de ce bénéfice incertain observé quant à la survie influence largement le RCED. Aussi, les estimations des valeurs d'utilité proviennent d'une revue de la littérature et non de mesures tirées directement de l'essai. Le CEEP estime que le RCED est sensible aux estimations des valeurs d'utilité; par contre, en l'absence d'autres sources, le GOE n'a pas apporté de modifications aux valeurs d'utilité dans sa nouvelle analyse. Le CEEP est d'avis que les résultats de l'essai de phase III en cours ANNOUNCE, qui recueille des données sur la QDV, pourront fournir de meilleures estimations de la QDV chez les patients traités par Olara + DOX.

Couts liés au médicament : gaspillage lié au flacon

L'olaratumab coûte 788,12 \$ par flacon de 190 mg, et 2 074 \$ par flacon de 500 mg. Cela revient à 4,15 \$ par mg. La dose d'olaratumab recommandée est de 15 mg/kg, administrée aux jours 1 et 8 de chaque cycle de 21 jours. Selon la disponibilité de flacons de 190 mg ou de 500 mg (respectivement au quatrième et premier trimestre de 2018), le cout de l'olaratumab variera. En utilisant le flacon de 190 mg et en ne supposant aucun gaspillage, l'olaratumab coûte 414,70 \$ par jour et 11 614,64 \$ par cycle de 28 jours. En utilisant le flacon de 190 mg et en supposant le gaspillage du contenu non utilisé, l'olaratumab coûte 450,35 \$ par jour et 12 609,92 \$ par cycle de 28 jours. En utilisant le flacon de 500 mg et en ne supposant aucun gaspillage, l'olaratumab coûte 414,80 \$ par jour et 11 614,40 \$ par cycle de 28 jours. En utilisant le flacon de 500 mg et en supposant le gaspillage du contenu non utilisé, l'olaratumab coûte 493,81 \$ par jour et 13 826,67 \$ par cycle de 28 jours.

La doxorubicine coûte 7,21 \$ par mg. À la dose recommandée de 75 mg/m² en IV au jour 1 d'un cycle de 21 jours, la doxorubicine coûte 43,75 \$ par jour et 1225,33 \$ par cycle de 28 jours.

Estimation de l'effet clinique : incertitude relative à l'effet clinique et horizon temporel long

Le CEEP a délibéré sur le rapport cout/efficacité d'Olara + DOX et en conclut que, au prix indiqué, Olara + DOX n'est pas avantageux en comparaison de DOX. Le CEEP en vient à cette conclusion en raison de l'incertitude relative aux estimations de l'effet clinique utilisées dans le modèle économique. Il constate que le nombre d'années de vie prévu et de bénéfice de traitement chez les patients traités par Olara + DOX (horizon temporel) est l'élément qui a le plus d'impact sur le RCED. Il précise que le pronostic des patients ayant un STM avancé ou métastatique est sombre et que, par conséquent, il est irréaliste de s'attendre à ce que les patients survivent 25 ans. Pour ce motif clinique et en raison de l'incertitude associée à l'ampleur du bénéfice relatif à la SG offert par Olara + DOX, il est d'accord avec la décision du Groupe d'orientation économique (GOE) de ramener l'horizon temporel à cinq ans. Il note également que les méthodes utilisées pour extrapoler le bénéfice à long terme (modèle paramétrique), ainsi que la source des données sur les patients utilisées pour déterminer les couts d'achat des médicaments ont un impact sur le RCED. Il est d'accord avec les changements apportés par le GOE et estime qu'une fois ces trois éléments modifiés, le RCED augmente considérablement. Par conséquent, le CEEP conclut qu'Olara + DOX n'offre pas un rapport cout/efficacité avantageux au prix indiqué. Il ajoute que les résultats de l'essai de phase III en cours ANNOUNCE seront importants pour quantifier l'ampleur du bénéfice quant à la SG avec Olara + DOX et le rapport cout/efficacité qui en résulte. Même si le sujet n'a pas été abordé dans la nouvelle analyse du GOE, le CEEP a discuté du fait que la disponibilité prévue d'un flacon de format plus petit (190 mg) diminuera le gaspillage et a un impact significatif sur le RCED considérant que seul le flacon de 500 mg est actuellement disponible.

FAISABILITÉ DE L'ADOPTION

Aspect à prendre en considération dans la mise en œuvre et impact budgétaire : remboursement limité dans le temps

Le CEEP a discuté de la faisabilité de mettre en œuvre une recommandation de remboursement d'Olara + DOX et a retenu plusieurs éléments relevés par le GCP. Il retient que les résultats finaux de l'essai de phase III ANNOUNCE sont prévus pour 2020. Étant donné l'incertitude entourant l'ampleur du bénéfice clinique et le rapport cout/efficacité, les autorités sanitaires auraient intérêt à considérer le remboursement limité dans le temps d'Olara + DOX, dans une perspective de réévaluation de l'efficacité, de l'innocuité et du rapport cout/efficacité lorsque les résultats finaux de l'essai ANNOUNCE seront déposés par le demandeur. Le CEEP signale que cette façon de faire permettrait de favoriser l'accès équitable et en temps opportun à des traitements prometteurs, tout en veillant à ce que ces traitements, dont le remboursement par les régimes publics est à l'étude, s'appuient sur des données rigoureuses qui démontrent de manière satisfaisante leur efficacité, innocuité et un rapport cout/efficacité avantageux.

En ce qui a trait à la population de patients qui devrait être admissible au traitement, le CEEP est d'accord pour qu'Olara + DOX soit offert pendant une certaine période aux patients qui reçoivent actuellement DOX en monothérapie et dont la maladie n'a pas progressé. Le CEEP trouve également raisonnable que les patients puissent continuer le traitement par Olara en monothérapie après la période prévue du traitement par DOX, car cela respecte le protocole de l'essai. Par ailleurs, le CEEP est d'avis que la population admissible au remboursement ne devrait pas être restreinte selon un sous-type histologique; cela ne s'applique toutefois pas aux patients présentant un sarcome de Kaposi, qui ont été exclus de l'essai JGDG. Les patients présentant des TSGI devraient également ne pas être admissibles au traitement, car aucun patient présentant des TSGI ne faisait partie de l'essai JGDG et il n'existe pas de données probantes sur l'utilisation d'Olara + DOX chez cette population.

Le CEEP note que la disponibilité de flacons de plus petit format sera un élément important pour réduire le gaspillage de médicament. Actuellement, seul le flacon de 500 mg est disponible; le format de 190 mg devrait être offert au quatrième trimestre de 2018. Le CEEP reconnaît l'importance de la disponibilité d'un format de flacon plus petit pour réduire le gaspillage de médicament et l'impact d'un cout additionnel sur le rapport cout/efficacité différentiel. Le CEEP remarque que les résultats de l'analyse de l'impact budgétaire varient selon le nombre de patients qui seront admissibles au traitement Olara + DOX, de même que selon la disponibilité du flacon de 190 mg. Par conséquent, le CEEP réaffirme l'importance de mettre à la disposition des autorités sanitaires des flacons plus petits pour minimiser le gaspillage.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT ET LA MALADIE

Renseignements sur le médicament et la maladie

Médicament	<ul style="list-style-type: none"> • anticorps monoclonal • flacons de 190 mg et de 500 mg. Le flacon 190 mg devrait être disponible au 4^e trimestre de 2018 • 15 mg/kg aux jours 1 et 8 d'un cycle de 21 jours
Cancer	<ul style="list-style-type: none"> • Sarcome des tissus mous avancé
Faits et chiffres sur la maladie	<ul style="list-style-type: none"> • Les statistiques canadiennes les plus récentes (2013) font état de 1255 cas et de 765 décès • Survie médiane de 12 à 18 mois, moins de 10 % des patients survivent cinq ans • Groupe hétérogène de tumeurs malignes
Traitement de référence actuel	<ul style="list-style-type: none"> • Doxorubicine
Limite du traitement actuel	<ul style="list-style-type: none"> • Aucun traitement de référence standard selon les différents sous-types histologiques de STM • Aucune avancée majeure en matière de traitement depuis plus de 20 ans

Au sujet de la recommandation

Le Comité d'experts en examen du PPEA

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

D ^{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 McMahon, patiente
D ^r Craig Earle, oncologue	D ^{re} Marianne Taylor, oncologue

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

- D^r Kelvin Chan et D^r Craig Earle, qui n'étaient pas présents à la réunion;
- Cameron Lane, qui n'a pas voté en raison de son rôle à titre de patient suppléant.

Puisque la recommandation initiale du CEEP respectait les critères de conversion rapide en recommandation finale, un nouvel examen par le CEEP ne s'imposait pas. Il n'y a donc pas eu de délibérations ni de vote sur la recommandation finale du CEEP.

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. Pour ce qui est de l'examen de l'olatumab (Lartruvo) dans le traitement du sarcome des tissus mous avancé, quatre membres sont en conflit d'intérêts réel, possible ou perçu et, conformément aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts, aucun d'eux n'a été exclu du vote.

Sources d'information consultées

Pour éclairer ses délibérations, le CEEP a à sa disposition le rapport d'orientation clinique et le rapport d'orientation économique du 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 patientes. 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. Dans ce cas-ci, il n'y a pas 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).

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

Question du GCP	Recommandation du CEEP
<ul style="list-style-type: none"> La présente demande d'évaluation s'appuie sur un essai clinique de phase IIb, mais un essai clinique de phase III est en cours (ANNOUNCE). L'essai clinique ANNOUNCE évalue l'efficacité et l'innocuité de l'olaratumab couplé à la doxorubicine comparativement au placebo couplé à la doxorubicine chez la même population de patients; le GCP aimerait plus de renseignements sur cet essai si possible. 	<ul style="list-style-type: none"> Les résultats finaux de l'essai clinique de phase III ANNOUNCE sont prévus en 2020. Au vu de l'incertitude au sujet de l'ampleur du bénéfice clinique et de la rentabilité, les provinces et les territoires devraient envisager le remboursement limité dans le temps d'Olara + DOX jusqu'à la réévaluation de son efficacité, de son innocuité et de son rapport cout/efficacité lorsque les résultats finaux de l'essai clinique ANNOUNCE seront connus.
<ul style="list-style-type: none"> Le GCP souhaiterait obtenir de l'information sur la place de l'olaratumab dans le traitement de la maladie. 	<ul style="list-style-type: none"> Même si plus de la moitié des patients de l'essai clinique ont été traités déjà, les résultats de l'essai peuvent être appliqués à la population canadienne où pour la majorité des patients, ce sera le traitement de première intention. Toutefois, certains patients canadiens recevront probablement Olara + DOX en traitement de deuxième intention (p. ex., patientes atteintes d'un léiomyosarcome utérin).
<ul style="list-style-type: none"> Comme il y a plusieurs types de sarcomes, le GCP aimerait savoir quels sont les sous-types de sarcomes admissibles au traitement par l'olaratumab et ceux qui ne devraient pas être admissibles à ce traitement. 	<ul style="list-style-type: none"> Le CEEP estime que la population de patients admissibles au remboursement de ce traitement ne devrait pas être restreinte en fonction du sous-type histologique, sauf en ce qui concerne le sarcome de Kaposi et les TSGI qui devraient être exclus.
<ul style="list-style-type: none"> Le GCP aimerait avoir l'avis du CEEP au sujet du besoin limité dans le temps, le cas échéant, pour les patients chez qui la doxorubicine a échoué et pour les patients traités par la doxorubicine dont la maladie n'a pas encore progressé. 	<ul style="list-style-type: none"> Le CEEP convient de l'offre limitée dans le temps d'Olara + DOX aux patients traités par la DOX en monothérapie et dont la maladie n'a pas progressé.
<ul style="list-style-type: none"> Le GCP souligne la question du gaspillage de médicament tenant au petit nombre de patients et à la taille des flacons (500 mg et 190 mg). Si seulement des flacons de 500 mg sont offerts, le gaspillage pourrait être considérable. Le partage du contenu des flacons sera difficile en raison du petit nombre de patients. Le GCP aimerait connaître les coûts en tenant compte du gaspillage si seul le flacon de 500 mg est offert et les coûts si les flacons de 500 mg et de 190 mg sont offerts. 	<ul style="list-style-type: none"> Le CEEP constate que le RCED comme les résultats de l'analyse de l'impact budgétaire varient en fonction des coûts associés à la taille des flacons offerts. Il souligne l'importance de l'offre en temps opportun du flacon de petite taille pour réduire le gaspillage de médicament et l'impact du coût additionnel sur le rapport cout/efficacité différentiel.

CEEP = Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA); GCP = Groupe consultatif provincial.