

COMITÉ D'EXPERTS EN EXAMEN DU PPEA (CEEP) Recommandation finale au sujet du rituximab (Rituxan) dans le traitement de la leucémie aigüe lymphoblastique

Médicament	Rituximab (Rituxan)
Critère de remboursement demandé	En association avec la chimiothérapie standard pour les adultes atteints de leucémie aigüe lymphoblastique à cellules B, antigène CD20 positive, chromosome Philadelphie négative
Demandeur	Cancer Care Manitoba
Fabricant	Hoffmann-La Roche
Date de l'avis de conformité	S. O.
Date de présentation de la demande	Le 13 février 2017
Parution de la recommandation initiale	Le 29 juin 2017
Parution de la recommandation définitive	Le 31 aout 2017

Les ministères de la Santé provinciaux et territoriaux (à l'exception de celui du Québec) ont présidé à la création du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS, chargé d'évaluer les médicaments anticancéreux et de formuler des recommandations afin d'éclairer la prise de décisions sur le remboursement de ces médicaments. Le PPEA uniformise et clarifie l'évaluation des anticancéreux en examinant les preuves cliniques, la rentabilité et le point de vue des patients.

Recommandation finale du CEEP

Le CEEP formule la présente recommandation finale après avoir réexaminé la recommandation initiale et la rétroaction des parties prenantes. La recommandation finale remplace la recommandation initiale.

Recommandation du CEEP	<p>Le CEEP ne recommande pas le remboursement du rituximab en association avec la chimiothérapie standard pour les adultes atteints de leucémie aigüe lymphoblastique à cellules B, CD20 positive, chromosome de Philadelphie négative.</p> <p>Le Comité formule cette recommandation, car il n'est pas convaincu du bénéfice clinique net de l'ajout du rituximab comparativement à la chimiothérapie (telle que décrite dans l'essai clinique pivot). Bien qu'il constate une amélioration statistiquement significative de la survie sans évènement (SSE), le Comité estime que les données probantes, en raison de leur insuffisance, ne permettent pas de démontrer que la SSE est un substitut valide de la survie globale (SG). L'ajout du rituximab à la chimiothérapie se traduit également par une toxicité accrue, bien que gérable. Du fait que le rituximab contribue à maîtriser la maladie dans une certaine mesure, le Comité convient qu'il s'aligne partiellement sur les valeurs des patients tout en notant, toutefois, que ce médicament est associé à une toxicité accrue, qu'aucune différence n'a été observée en ce qui concerne la SG et qu'aucune donnée sur la qualité de vie n'existe.</p> <p>Le CEEP estime qu'en raison de l'augmentation du coût différentiel à laquelle s'ajoute un bénéfice supplémentaire plus qu'incertain, le rituximab n'est pas rentable par rapport aux protocoles du Dana Farber Cancer Institute ou de la chimiothérapie hyper-CVAD.</p>
Prochaines étapes possibles pour les parties prenantes	Aucune étape prévue.

Résumé des délibérations du CEEP

En vertu du cadre de délibération du PPEA , la recommandation au sujet du remboursement d'un médicament se fonde sur quatre critères :	
Le bénéfice clinique	Les valeurs et les attentes des patients
L'évaluation économique	La faisabilité de l'adoption

La leucémie aigüe lymphoblastique (LAL) représente approximativement 15 % des cas de leucémie aigüe chez les adultes. La cytogénétique et l'âge sont habituellement considérés comme étant les plus importants facteurs pronostiques. Les patients qui présentent une numération accrue de globules blancs ainsi que les personnes de plus de 34 ans courent un risque élevé de résultats défavorables. Les patients présentant ces deux facteurs de risque ou qui ne sont pas en rémission complète dans les quatre semaines suivant l'amorce du traitement sont des candidats possibles à la greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques (allogreffe) lors de la première rémission. La majorité des jeunes patients atteints de LAL peuvent s'attendre à des résultats favorables avec les protocoles modernes de chimiothérapie. La pratique courante canadienne a recours au protocole du Dana Farber Cancer Institute chez les jeunes patients et au protocole modifié du Dana Farber Cancer Institute ou à la chimiothérapie hyper-CVAD chez les patients âgés. Avec la version modifiée du protocole du Dana Farber Cancer Institute, on observe une rémission complète chez 89 % des patients ainsi qu'une survie sans récurrence de cinq ans et une survie globale de 71 % et de 63 %, respectivement. De manière générale, les patients reçoivent un traitement intensif de chimiothérapie en vue d'induire une rémission et, si possible, ils passent à l'allogreffe potentiellement curative. Pour les patients qui ne parviennent pas à obtenir une rémission complète, l'hospitalisation peut durer plusieurs mois, et la période prolongée du traitement a un impact significatif sur leur qualité de vie (QdV). Le CEEP convient qu'en raison du risque de récurrence et de décès encore élevé chez les patients adultes, il existe un besoin permanent d'options thérapeutiques plus efficaces et plus tolérables.

Le Comité a délibéré sur les résultats d'un essai clinique contrôlé randomisé, GRAALL-2005-R, étude secondaire de l'essai GRAALL-2005, qui évalue l'efficacité et l'innocuité de l'ajout du rituximab à la chimiothérapie ou à la chimiothérapie hyper-C (ajout de cyclophosphamide hyperfractionné pendant l'induction et l'intensification tardive). Le CEEP fait remarquer que les comparateurs utilisés dans l'essai ne correspondent pas aux options standards dans la pratique canadienne. Le Comité constate une amélioration statistiquement significative avec l'ajout du rituximab, d'après le résultat principal de la survie sans événement (SSE), définie comme étant un composite de l'échec de l'induction d'une rémission complète, de la récurrence et du décès. L'amélioration de la SSE est attribuée à une plus faible incidence de récurrence tandis que l'échec de l'induction d'une rémission complète et le décès sont similaires d'un groupe à l'autre. Quant aux autres résultats secondaires clés, notamment la survie globale (SG), il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les groupes de traitement au terme d'un suivi médian de 30 mois. Toutefois, l'étude n'a pas la puissance suffisante pour détecter un bénéfice sur le plan de la SG. Les constats déclarés par les patients sont reconnus comme des résultats clés chez cette population de patients, mais l'essai ne mesure pas la QdV. Le Comité n'a donc pas été à même d'évaluer l'incidence de l'ajout du rituximab à la chimiothérapie sur la QdV des patients. Après examen du profil de toxicité du rituximab, le CEEP remarque que les événements indésirables de grade 3 ou 4 sont plus fréquents dans le groupe recevant le rituximab, et se produisent le plus souvent durant la phase d'induction. Les infections sont également plus fréquentes dans ce groupe comparativement à celui recevant la chimiothérapie. Compte tenu de la toxicité associée aux protocoles de chimiothérapie actuellement utilisés, le Comité note que le rituximab se traduit par une toxicité supplémentaire. Il convient cependant que le profil de toxicité du rituximab, et tout particulièrement les réactions à la perfusion, est bien connu et peut être géré par les oncologues ou hématologues traitants. Par ailleurs, le CEEP a étudié la totalité des données disponibles et la signification clinique du résultat de la SSE chez les patients atteints de LAL et qui n'ont jamais été traités. Il reconnaît que le bénéfice du rituximab semble résider dans la plus faible incidence de récurrence. Il est d'avis que cela pourrait représenter un résultat significatif pour les patients et il a soupesé les conclusions du Groupe d'orientation clinique (GOC) du PPEA selon lesquelles il est impossible de mesurer l'importance clinique de la SSE lorsque les résultats de SG sont incertains. Étant donné l'absence de données démontrant l'effet du rituximab sur la SG, le Comité en conclut qu'on ne peut tirer de conclusions définitives uniquement d'après les résultats de la SSE. En outre, les données probantes sont insuffisantes pour appuyer le recours à la SSE comme critère de substitution de la SG. Le CEEP fait également remarquer qu'une proportion supérieure de patients dans le groupe témoin a subi une réaction allergique grave à la L-asparaginase, ou bien a reçu une dose cumulée réduite de L-asparaginase. Étant donné que la L-asparaginase est une composante efficace du protocole thérapeutique, le CEEP estime que cela aurait pu contribuer à la réduction de la SSE dans le groupe témoin et, par conséquent à de meilleurs résultats dans le groupe recevant le rituximab.

Le Comité note aussi que la chimiothérapie de base utilisée dans l'essai GRAALL-2005-R n'est pas représentative des normes canadiennes. D'après les discussions du GOC, les protocoles utilisés dans l'étude s'inspirent de ceux employés chez la population pédiatrique. Bien que le protocole modifié du Dana Farber Cancer Institute s'inspire de la population pédiatrique, il est considéré comme un protocole plus intensif que ceux étudiés dans l'essai GRAALL-2005-R, et le traitement chimiothérapique hyper-CVAD ne s'inspire pas, quant à lui, de cette population. En l'absence d'essais comparant directement ces protocoles entre eux, le CEEP concède qu'une incertitude considérable demeure quant à la possibilité de généraliser les résultats de l'essai GRAALL-2005-R aux traitements de référence canadiens. Finalement, après une discussion approfondie sur les données probantes mises à sa disposition, le Comité juge qu'en raison du bénéfice incertain pour la SSE, de l'absence de bénéfice pour la SG et de l'impossibilité de généraliser les résultats de l'essai à la pratique courante canadienne, le bénéfice clinique net du rituximab demeure considérablement incertain.

Au réexamen de la recommandation initiale, le CEEP a pris en compte les commentaires du demandeur et du Groupe consultatif provincial (GCP) au sujet de la pertinence de la SSE comme critère d'évaluation dans les essais portant sur les traitements de première intention. Le Comité s'est penché sur la réponse du GOC à cette rétroaction, à savoir que le pronostic de la maladie et la pertinence des résultats ne sont pas les mêmes chez les patients pédiatriques, adolescents et jeunes adultes que chez les personnes âgées. À la suite du traitement, la survie des enfants est généralement très bonne, et, afin de déceler des différences dans la SG entre les groupes de traitement dans un essai randomisé, un vaste échantillonnage accompagné d'une longue période de suivi est nécessaire en raison de la faible différence de SG escomptée. La SSE représente un critère d'évaluation pertinent dans les essais chez les enfants, car le résultat composite permet d'avoir recours à un échantillonnage plus restreint et à des périodes de suivi plus courtes pour détecter des résultats statistiquement significatifs. Cela n'est cependant pas le cas pour les adultes âgés, pour qui le pronostic est généralement plus pessimiste que pour les jeunes patients. La SG a alors davantage de pertinence chez ces patients. Le CEEP note que les essais référencés par le demandeur à l'appui de l'utilisation de la SSE comme critère d'évaluation principal dans les essais concernant les traitements de première intention ont été menés, pour la plupart, auprès d'enfants, d'adolescents et de jeunes adultes. Un essai en cours porte sur des patients âgés de 18 à 39 ans. Cependant, il ne justifie pas de manière explicite l'utilisation de la SSE comme critère d'évaluation. D'autres essais menés auprès d'adultes âgés, quoique dans un contexte de

maladie récidivante et réfractaire, optent pour la SG comme principal critère d'évaluation. Par conséquent, le CEEP réitère que les conclusions tirées uniquement des résultats de la SSE dans les essais réalisés auprès de populations adultes sont moins certaines en l'absence de bénéfice pour la SG.

Le CEEP a discuté, par ailleurs, des commentaires du demandeur et du GCP à propos de la généralisation de la chimiothérapie utilisée dans l'essai GRAALL-2005-R au contexte canadien. Le GOC a répondu que l'adoption d'un traitement plutôt qu'un autre est généralement due à l'habitude d'utilisation des traitements dans la pratique clinique plutôt que dans les essais cliniques. Toutefois, pour ce qui est de la leucémie, les protocoles pédiatriques ont été adoptés pour traiter les adolescents et les jeunes adultes en raison des résultats plus favorables observés (c'est-à-dire la SG [et non pas la SSE]) chez cette population comparativement à un protocole de traitement pour la LAL chez les adultes (en dépit de l'absence d'ECR comparant les deux types de schémas). Le GOC réaffirme que le protocole de l'essai GRAALL-2005-R est différent des protocoles canadiens, et que les patients âgés ne peuvent tolérer les protocoles pédiatriques. Le Comité s'est également penché sur les commentaires du demandeur à propos de l'incidence anticipée sur la QdV de l'ajout du rituximab aux protocoles thérapeutiques sur la base du bénéfice obtenu pour la SSE. Comme les données probantes actuelles indiquent que la SSE n'est pas un indicateur de résultat pertinent pour la population à l'étude, le CEEP convient avec le GOC qu'il est difficile d'évaluer l'incidence sur la QdV de l'ajout du rituximab aux traitements chimiothérapeutiques de base en l'absence de données tirées de l'essai permettant d'arriver à une telle conclusion.

Enfin, le CEEP souligne que la présente demande provient d'un comité des thérapies du cancer provincial établi qui a choisi de soumettre sa demande en se fondant sur la constatation du bénéfice clinique potentiel de l'ajout du rituximab aux traitements chimiothérapeutiques de base actuellement utilisés dans la pratique. Compte tenu de l'interprétation et de la conclusion proposées par le GOC du PPEA, le CEEP constate des divergences d'opinions parmi les oncologues expérimentés qui traitent cette maladie. À la lumière de ces opinions divergentes, il a soupesé toutes les données probantes à sa disposition, et compte tenu du doute entourant la pertinence du bénéfice pour la SSE en l'absence de SG et de l'impossibilité de généraliser les résultats de l'essai à la pratique courante canadienne, il arrive à la conclusion qu'on ne peut confirmer le bénéfice clinique net du rituximab.

Le Comité remarque que les groupes de défense des intérêts des patients n'ont pas fait part de commentaires sur la demande d'évaluation du rituximab, ce qui représente un obstacle à sa compréhension de l'expérience des patients et des aidants avec ce type de cancer. Afin de jeter la lumière sur ce volet essentiel de ses délibérations, le CEEP a examiné un résumé de la littérature grise, compilé par le personnel du PPEA, qui apporte des informations sur l'expérience et le point de vue des patients concernant la LAL encore jamais traitée. En se fondant sur la réduction de l'incidence des récidives, le CEEP est d'avis que le rituximab s'aligne sur la volonté des patients d'accéder à des options thérapeutiques efficaces. Le Comité note également que les patients estiment que les traitements actuels ont divers effets secondaires difficiles à maîtriser et qu'ils souhaitent pouvoir obtenir de nouveaux traitements qui comportent moins d'effets indésirables, tandis que le rituximab a un profil de toxicité accrue, quoique gérable. Enfin, le résumé des informations sur les expériences des patients révèle un impact considérable sur la qualité de vie (QdV) de ces derniers en raison des symptômes et des répercussions psychologiques de la maladie. Le CEEP constate que l'étude GRAALL-2005-R n'a pas évalué la QdV, ce qui aurait pu l'éclairer sur l'effet du rituximab sur ce plan. Il conclut donc que le rituximab s'aligne partiellement sur les valeurs des patients en raison de l'incidence réduite de récurrence. Cependant, la toxicité est plus élevée, et il n'existe aucune donnée sur la QdV.

Le CEEP a délibéré sur le rapport cout/efficacité du rituximab par rapport aux traitements de référence canadiens (Dana Farber Cancer Institute et hyper-CVAD) et juge que le rituximab n'est pas rentable comparativement aux traitements de référence canadiens. Le Comité note qu'un certain nombre d'hypothèses dans le modèle, notamment les estimations du bénéfice à long terme associé à la SSE, ont une incidence importante sur le rapport cout/efficacité différentiel (RCED). Dans le modèle économique présenté, les patients sont considérés comme guéris au terme de 60 mois de SSE, et donc un bénéfice considérable a été acquis lorsque les patients sont passés de l'état de SSE à celui de guérison. Au vu de l'incertitude notée par le Comité concernant le bénéfice accru associé à l'effet du traitement sur la SSE et de l'absence de données probantes cliniques corroborant la présence d'un avantage sur le plan de la survie, il soutient la suppression de ces hypothèses du modèle économique dans l'analyse effectuée par le Groupe d'orientation économique (GOE). Lorsque le GOE élimine le bénéfice modélisé issu de la SSE et de la SG, la limite supérieure du RCED grimpe à plus de 4,1 millions de dollars/année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ). Le CEEP estime donc que le rituximab n'est pas rentable par rapport aux protocoles du Dana Farber Cancer Institute ou hyper-CVAD, car il se traduit par une augmentation du cout différentiel et des bénéfices supplémentaires très incertains dans la survie globale.

Le Comité a, en outre, examiné la faisabilité de la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement du rituximab. Il convient de l'incertitude des conclusions pouvant être tirées des résultats de l'essai GRAALL-2005-R, lequel démontre une augmentation de la SSE en l'absence d'une amélioration de la SG ou de la QdV. Le CEEP constate de plus que les comparateurs utilisés dans l'essai GRAALL-2005-R diffèrent des traitements de référence

canadiens (Dana Farber Cancer Institute ou hyper-CVAD). Il est donc d'avis que la généralisation des résultats au contexte canadien n'est pas appropriée. Dans l'ensemble, le CEEP considère que les données probantes présentées à l'appui de l'ajout du rituximab aux traitements de référence canadiens ne suffisent pas pour formuler une recommandation de remboursement.

LES PREUVES EN BREF

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

- Une revue systématique du PPEA
- Une évaluation du modèle économique et de l'analyse de l'impact budgétaire du fabricant
- Les conseils des groupes d'examen clinique et économique du PPEA
- Les groupes de défense des intérêts des patients n'ont pas fait part de commentaires sur la demande d'évaluation du rituximab. Toutefois, pour le guider dans ses délibérations, le CEEP a eu recours à un résumé du PPEA, fruit d'une recherche approfondie de la littérature grise et de la documentation publiée portant sur les expériences et perspectives des patients concernant la leucémie aigüe lymphoblastique et le rituximab.
- Les observations d'un clinicien inscrit
- Les commentaires du Groupe consultatif provincial du PPEA (GCP)

Des commentaires sur la recommandation initiale du CEEP ont également été fournis par :

- Le GCP
- Le demandeur [Cancer Care Manitoba]

Dans sa recommandation initiale, le CEEP ne recommande pas le remboursement du rituximab en association avec la chimiothérapie standard pour les adultes atteints de leucémie aigüe lymphoblastique à cellules B, CD20 positive, chromosome de Philadelphie négative. Selon la rétroaction au sujet de la recommandation initiale du Comité, le fabricant est en désaccord avec cette recommandation, tandis que le GCP l'appuie en partie.

Bénéfice clinique global

Portée de la revue systématique du PPEA

Le présent examen vise à évaluer l'innocuité et l'efficacité du rituximab en association avec la chimiothérapie standard chez les patients adultes atteints de leucémie aigüe lymphoblastique (LAL) à cellules B, CD20 positive, chromosome de Philadelphie négative.

Études retenues : caractère inadéquat dans le contexte canadien du comparateur utilisé dans l'essai

La revue systématique du PPEA porte sur un essai clinique ouvert de phase III et randomisé (GRAALL-2005-R, étude secondaire de l'essai GRAALL-2005) comparant la chimiothérapie en association avec le rituximab ou la chimiothérapie hyper-C associée au rituximab (groupe recevant le rituximab) à une chimiothérapie ou à une chimiothérapie hyper-C (groupe témoin). La chimiothérapie hyper-C comprend ici l'ajout de cyclophosphamide hyperfractionné pendant l'induction et l'intensification tardive. L'objectif du traitement dans l'essai GRAALL-2005-R (résultat principal) consiste à augmenter le taux de survie sans événement (SSE) pendant deux ans, de le faire passer de 50 % dans le groupe témoin à 70 % dans le groupe recevant le rituximab. Le rituximab a été administré pendant toutes les phases du traitement (induction, nouvelle induction de rattrapage – au besoin – consolidation, intensification tardive, consolidation tardive et entretien), soit de 16 à 18 perfusions dosées à 375 mg/m².

L'étude a recruté et réparti de manière aléatoire 220 patients dans les groupes d'intervention. Toutefois, les résultats sont basés sur une analyse en intention de traiter modifiée portant sur 209 patients uniquement. Les 11 autres patients ont été exclus de l'analyse modifiée soit parce qu'ils ne satisfaisaient plus aux critères d'inclusion de l'essai soit parce qu'ils avaient retiré leur consentement. Au cours de la première rémission complète, la transplantation allogénique de cellules souches hématopoïétiques (allogreffe) a été offerte aux patients de 55 ans ou moins s'ils bénéficiaient d'un donneur compatible (un donneur apparenté compatible ou un donneur non apparenté avec une compatibilité des allèles de 10/10) et étaient considérés à haut risque, selon la définition figurant dans le protocole de l'essai. Le suivi médian des patients est de 30 mois.

Population étudiée : jeunes patients dont l'indice fonctionnel est numériquement bas

Les caractéristiques initiales sont bien équilibrées dans les groupes de traitement. L'âge médian des patients est de 40,2 ans (gamme : 24,5 à 52,6). La plupart des patients présentent une numération leucocytaire inférieure à $30 \times 10^9/L$ (79 %), et le système nerveux central n'est touché que chez très peu de patients (6 %). Comparativement au groupe témoin, davantage de patients dans le groupe du rituximab présentent un indice fonctionnel (IF) selon l'échelle Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 1 ou moins (91 % contre 83 %) alors que pour une minorité de patients, il est > 1 (9 % contre 17 %). La proportion de patients à risque élevé est similaire dans les deux groupes de traitement. Le CEEP constate que, bien que les caractéristiques initiales des patients soient équilibrées entre les groupes et que la rémission complète après la première induction est semblable, un nombre supérieur de patients dans le groupe du rituximab comparativement au groupe témoin ont subi une allogreffe au cours de la première rémission (34 et 20, respectivement). Le Comité note également que les patients adultes atteints de LAL présentent généralement un IF ECOG supérieur et sont plus âgés. Les patients dans l'essai GRAALL-2005-R ne sont donc peut-être pas représentatifs de la population clinique, étant donné que ce sont des patients âgés de 18 à 59 ans avec un IF ECOG de 1 ou moins (pour la plupart). Le CEEP fait remarquer que ce point est particulièrement important, parce que la tolérabilité des médicaments varie chez les patients plus âgés.

Principaux résultats quant à l'efficacité : incertitude du bénéfice lié à la survie sans événement

Le résultat clé de l'efficacité sur lequel le CEEP a délibéré est la SSE, également le résultat principal de l'essai. La SSE est un critère d'évaluation composite englobant l'échec de l'induction d'une rémission complète, la récurrence et le décès. Une amélioration statistiquement significative de la SSE a été signalée au terme de deux ans en faveur du rituximab (65 % et 52 %; rapport de risque [RR] = 0,66; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,45 à 0,98, $P = 0,04$). Cette amélioration serait due à une réduction de l'incidence des récurrences dans le groupe recevant le rituximab ($n = 22$ et $n = 35$, respectivement) alors que l'échec de l'induction d'une rémission complète ($n = 8$ et $n = 9$) et les décès survenant pendant la rémission ($n = 14$ et $n = 13$) sont similaires entre le groupe du rituximab et le groupe témoin, respectivement. L'amélioration de la SSE se maintient durant quatre ans. Les critères d'évaluation secondaires clés se composent de la survie globale (SG) et du taux de rémission hématologique complète après une ou deux inductions. Bien que l'essai n'ait pas la puissance nécessaire pour détecter une différence, la SG ne varie pas statistiquement au terme de deux ans, que ce soit dans le groupe du rituximab ou le groupe témoin (71 % et 64 %, respectivement; RR = 0,70; IC à 95 % de 0,46 à 1,07, $P = 0,10$). Les taux de rémission complète sont par ailleurs semblables entre les groupes pour les patients n'ayant pas reçu de nouvelle induction de rattrapage (90 % contre 88 %, $P = 0,52$), de même que pour les patients ayant ou non reçu une nouvelle induction de rattrapage (92 % contre 90 %, $P = 0,63$) dans le groupe du rituximab et le groupe témoin, respectivement.

Le Comité a pris note des discussions du Groupe d'orientation clinique (GOC) du PPEA indiquant que la plupart des thérapies utilisées chez cette population sont basées sur la démonstration d'une amélioration des données de la SG ou de la QdV. Dans cette optique, le CEEP a abordé la pertinence clinique de l'amélioration de la SSE et sa corrélation avec la SG. Le Comité estime que la SSE (notamment, la réduction de l'incidence des récurrences) pourrait être un résultat significatif pour les patients et il a soupesé la conclusion du GOC selon laquelle l'importance clinique de la SSE au sein de cette population reste hypothétique lorsqu'elle s'accompagne d'une SG incertaine. Étant donné l'absence de données démontrant l'effet du rituximab sur la SG, le Comité en conclut qu'on ne peut tirer de conclusions absolues d'après la SSE uniquement. De plus, il n'existe actuellement aucune donnée probante à l'appui de l'utilisation de la SSE comme critère de substitution de la SG. L'analyse ultérieure n'incluant pas les patients ayant reçu une greffe de cellules souches démontre une amélioration de la SG en faveur du groupe traité par le rituximab. Le CEEP est d'avis qu'en n'incluant pas les patients ayant reçu une greffe, la randomisation des deux groupes de traitement a sans doute été compromise, car ce sont vraisemblablement les patients présentant un risque élevé qui ont subi une greffe, ce qui fait que l'analyse de la SG avec censure des données préalable porte sur un groupe en meilleur état. Le CEEP fait également remarquer qu'une plus grande proportion de patients dans le groupe témoin a manifesté une réaction allergique grave à la L-asparaginase ou bien a reçu une dose cumulée réduite de L-asparaginase. Étant donné que la L-asparaginase est une composante efficace du protocole thérapeutique, le CEEP convient que cela a pu contribuer à la réduction de la SSE dans le groupe témoin. Le Comité a également discuté de la pertinence des comparateurs utilisés dans l'étude GRAALL-2005-R pour la pratique courante canadienne. Les protocoles employés dans l'étude sont fondés sur ceux adoptés pour la population pédiatrique, et ils diffèrent des normes canadiennes. À noter que le protocole modifié du Dana Farber Cancer Institute s'inspire également de la population pédiatrique, mais est généralement plus intensif que ceux examinés dans l'essai GRAALL-2005-R. Par contre, le protocole de traitement hyper-CVAD ne s'inspire pas de cette population. En l'absence d'essais comparant directement ces protocoles entre eux, le CEEP estime que l'incertitude est grande quant à la possibilité de généraliser les résultats de l'essai GRAALL-2005-R aux traitements de référence canadiens. Finalement, après une discussion approfondie sur les données probantes mises à sa disposition, le Comité détermine qu'en raison du bénéfice incertain de la SSE, de l'absence de bénéfice pour la SG et de l'impossibilité de généraliser les résultats de l'essai à la pratique courante canadienne, le bénéfice clinique net du rituximab demeure incertain.

Résultats rapportés par les patients : non mesurés dans l'essai

Les résultats signalés par les patients ne constituent pas un paramètre d'intérêt dans l'essai GRAALL-2005-R. Le CEEP remarque toutefois que la QdV représente un aspect important pour les patients. D'après l'information recueillie à la recherche de littérature grise portant sur les expériences de la LAL vécues par les patients et les aidants, il ne fait aucun doute que les symptômes et traitements de la maladie ont un impact majeur sur la QdV des patients. Le Comité convient aussi que la QdV est un aspect important à prendre en considération lors des décisions thérapeutiques se rapportant à la LAL.

Innocuité : toxicité accrue, mais gérable

L'innocuité a été évaluée d'après les événements indésirables (EI) de grade 3 ou 4 et les taux d'incidence d'événements indésirables graves signalés en se basant sur une exposition au traitement de 100 patients-années. Les EI de grades 3 et 4 sont plus nombreux à toutes les phases de traitement, à l'exception du traitement d'entretien, dans le groupe du rituximab comparativement au groupe témoin (352 événements contre 282). Les EI de grade 3 et 4 les plus fréquents dans le groupe du rituximab et le groupe témoin sont l'augmentation de l'alanine aminotransférase et de l'aspartate aminotransférase, la sepsie, la douleur, les nausées, les vomissements et la diarrhée. Les EI de grade 3 et 4 surviennent plus fréquemment au cours de la phase d'induction (187 contre 176). Les infections graves sont plus fréquentes dans le groupe du rituximab que dans le groupe témoin (67,6 % et 52,9 %). Le CEEP en conclut donc que le rituximab entraîne des toxicités supplémentaires chez les patients. Le Comité remarque par ailleurs qu'il n'y a pas de données sur les réactions à la perfusion, courantes avec l'utilisation du rituximab, plus fréquentes durant les deux premières perfusions, puis s'atténuant avec les suivantes. Dans l'ensemble, le CEEP estime que le profil de toxicité du rituximab est bien connu et gérable.

Besoin et fardeau de la maladie : accessibilité à des options efficaces, nécessité d'une amélioration des résultats à long terme pour les patients

La LAL représente environ 15 % des cas de leucémie aigüe chez les adultes, et les protocoles de traitement pour cette population sont basés essentiellement sur les principes qui ont conduit à des résultats positifs chez les enfants. La cytogénétique et l'âge sont habituellement considérés comme les plus importants facteurs pronostiques pour la LAL. Les patients qui présentent une numération leucocytaire accrue (globules blancs > 30 x 10⁹/L pour les lymphocytes B et > 100 x 10⁹/L pour les lymphocytes T) et ceux de plus de 34 ans courent un risque plus élevé de résultats défavorables. Les patients présentant ces deux facteurs de risque ou qui ne parviennent pas à une rémission complète dans les quatre semaines de l'amorce du traitement sont des candidats possibles à la greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques (allogreffe) lors de la première rémission. La majorité des jeunes patients atteints de LAL peuvent s'attendre à des résultats favorables avec les protocoles modernes de chimiothérapie. La pratique courante canadienne comprend le protocole du Dana Farber Cancer Institute chez les jeunes patients, le protocole modifié du Dana Farber Cancer Institute ou la chimiothérapie hyper-CVAD chez les patients âgés. La version modifiée du protocole du Dana Farber Cancer Institute se traduit par une rémission complète chez 89 % des patients ainsi que par une survie sans récurrence de cinq ans et une survie globale de 71 % et de 63 %, respectivement. De manière générale, les patients reçoivent une chimiothérapie intensive en vue d'induire une rémission et, si possible, une allogreffe potentiellement curative. Le choix du traitement repose essentiellement sur l'âge des patients et l'autorité de la santé. Pour les patients qui ne parviennent pas à la rémission complète, l'hospitalisation peut durer plusieurs mois, et la période prolongée du traitement a une incidence majeure sur leur qualité de vie. Les études basées sur la population démontrent que la majorité des patients adultes atteints de LAL décéderont des suites de la maladie, et des options thérapeutiques plus efficaces et tolérables restent toujours une nécessité.

Commentaires des cliniciens inscrits : amélioration de la survie sans événement

Le CEEP a délibéré sur les observations reçues d'un clinicien et il constate que l'incidence de la LAL est peu élevée et que la pratique courante canadienne emploie le protocole modifié de chimiothérapie du Dana Farber Cancer Institute. Par ailleurs, toujours d'après ces observations, le bénéfice de l'ajout du rituximab aux protocoles de traitement est de fournir aux patients une prolongation de la SSE sans aucune exacerbation des effets indésirables. D'après les commentaires du clinicien, on s'attend également à ce que le rituximab améliore le taux de survie sans récurrence après trois ans. Le CEEP reconnaît que le bénéfice assimilé au rituximab se limite à la SSE et il réaffirme que la capacité à interpréter la SSE en l'absence d'un bénéfice pour la SG reste hypothétique. Le Comité fait de plus remarquer que bien que le profil de toxicité du rituximab soit en hausse par rapport au groupe témoin, il s'agit d'un médicament bien connu et les oncologues traitants sont certainement habitués à gérer les toxicités additionnelles. Le CEEP n'est cependant pas en mesure de se prononcer sur l'impact du rituximab sur la survie sans récurrence. Bien que la survie sans récurrence soit un indicateur de résultat d'intérêt secondaire dans l'essai, il n'y a pas de données pour l'évaluer.

Valeurs et attentes des patients

Valeurs des patients atteints de leucémie aigüe lymphoblastique : maîtrise des effets secondaires et des symptômes, amélioration de la qualité de vie

Le CEEP note que les groupes de défense des intérêts des patients n'ont formulé aucun commentaire sur l'examen du rituximab. Le Comité a par contre étudié un résumé des résultats de la littérature grise illustrant les expériences et les perspectives des patients concernant la LAL. Il remarque que les patients atteints de LAL attachent de l'importance aux traitements capables de maîtriser les effets secondaires liés à la maladie et au traitement. Les symptômes de la LAL incluent la fatigue, les infections mineures fréquentes, les douleurs osseuses ou articulaires, la neutropénie, les ecchymoses ou les saignements, la dépression, l'anémie, la splénomégalie, les ganglions hépatiques ou lymphatiques, une légère fièvre et la thrombocytopénie. Les effets secondaires courants du traitement incluent la fatigue, les nausées, les vomissements, les malaises gastriques, l'alopécie, la diarrhée ou les selles molles, et l'infection. Les patients précisent que les malaises gastriques, la fatigue, l'infection et l'anémie sont les effets secondaires des thérapies actuelles les plus difficiles à maîtriser. De plus, comme les traitements pour ce type de cancer sont intensifs, beaucoup de patients âgés ne sont pas en mesure de les recevoir.

Les commentaires indiquent également que la leucémie aigüe peut avoir un effet psychologique négatif sur les survivants au moment du diagnostic et pendant toute la durée de leur maladie. On note une détresse accrue chez les patients atteints de leucémie aigüe. En outre, la fatigue, la dépression et l'anxiété nuisent à la vie quotidienne des patients et à leur capacité à s'adonner à des activités sociales. Ces facteurs représentent les symptômes qui causent le plus de préoccupation chez les patients et les survivants. Les patients précisent qu'il leur est plus difficile de composer avec la fatigue qu'avec la douleur, même si elle s'estompe au cours du traitement. Les patients et les aidants déclarent aussi que la maladie a un impact important sur leurs relations. D'après les aidants, la QdV et la capacité de profiter de la vie sont affectées, en particulier chez les jeunes patients.

Le Comité a examiné cette information et convient que les options thérapeutiques efficaces qui possèdent un meilleur profil de toxicité et qui sont capables de maîtriser les symptômes liés à la maladie et d'améliorer la QdV sont importantes aux yeux des patients. Il note que l'incertitude subsiste quant à la pertinence de la SSE en l'absence de données sur la SG, mais est d'avis qu'une incidence réduite de récurrence pourrait être significative pour les patients. Il ajoute que le rituximab entraînerait des toxicités supplémentaires, mais gérables. En l'absence de données concernant l'impact du rituximab sur la QdV, il n'est pas en mesure de commenter ce point important pour les patients. Dans l'ensemble, le CEEP estime que l'ajout de rituximab s'aligne partiellement sur les valeurs des patients.

Valeurs des patients concernant le traitement : gestion de l'impact sur la qualité de vie et maîtrise des symptômes

La chimiothérapie intensive est la thérapie la plus couramment utilisée chez les patients atteints de LAL nouvellement diagnostiquée et elle produit des effets physiques et psychologiques qui altèrent la QdV à court et à long terme. La plupart des patients subissent des répercussions à la fois physiques et psychologiques pendant la phase d'induction du traitement, tout particulièrement pendant la troisième semaine d'hospitalisation. Ainsi, ils déclarent éprouver des symptômes de dépression et d'anxiété pendant le traitement.

Selon les commentaires d'un patient ayant déjà reçu le rituximab, il importe de savoir qu'il y aura vraisemblablement des réactions à la perfusion. Ce patient a eu une réaction néfaste au rituximab lors de sa première utilisation. Il précise que cela s'est mieux déroulé aux perfusions subséquentes dont la durée a été modifiée pour réduire les effets secondaires. Ces commentaires sont compatibles avec le profil de toxicité connu du rituximab, les réactions se produisant le plus souvent lors des deux premières perfusions et devenant moins prononcées et plus rares lors des cycles ultérieurs. Malgré l'absence de données sur les réactions à la perfusion, le CEEP estime que le profil de toxicité du rituximab est bien connu et peut être géré. Aucune information n'est disponible sur l'effet du traitement sur la maladie du patient.

Évaluation économique

Modèle économique présenté : analyse cout/utilité

Le Groupe d'orientation économique (GOE) du PPEA a évalué une analyse cout/utilité et une analyse cout/efficacité du rituximab associé à la chimiothérapie de fond par rapport à la chimiothérapie de fond chez les patients atteints de leucémie aigüe lymphoblastique (LAL) à cellules B, CD20 positive (CD20+), chromosome de Philadelphie négative (Ph -).

Le modèle se compose de quatre principaux états de santé : SSE, récurrence/résistance, guérison, et décès. Les patients sont considérés comme étant guéris après avoir passé 60 mois dans l'état de SSE.

Fondement du modèle économique : données cliniques basées sur des comparateurs non standards

Les couts considérés dans le modèle sont ceux associés à l'acquisition et à l'administration des médicaments, aux soins de soutien, aux événements indésirables, au traitement subséquent, à la greffe de cellules souches et aux soins palliatifs. Les principaux résultats cliniques considérés dans le modèle sont la SSE, la guérison, la récurrence/la résistance et les valeurs d'utilité.

Couts liés au médicament : couts en surplus de ceux de la thérapie actuelle

Le rituximab revient à 4,71 \$ par mg. Lorsqu'il est combiné à l'hyper-CVAD, il est administré à raison de deux perfusions au cours de l'induction, de deux perfusions au cours de la nouvelle induction (au besoin), de six perfusions pendant la consolidation, de deux perfusions pendant l'intensification, et de six perfusions au cours de la première année du traitement d'entretien à la dose de 375 mg/m² pour un total de 16 à 18 perfusions.

Seize perfusions de rituximab reviennent à 131,49 \$ par jour et à 3 681,62 \$ par traitement de 28 jours. Dix-huit perfusions de rituximab coutent 147,92 \$ par jour et 4 141,82 \$ par traitement de 28 jours. Selon le modèle économique soumis, le rituximab coute 6 548,86 \$ par cycle. Un flacon de 50 ml (10 mg/ml) de rituximab revient à 2 331,61 \$, soit environ 4,66 \$ par mg.

L'hyper-CVAD se compose de plusieurs médicaments. Selon le protocole de l'hôpital Sunnybrook et les données sur les couts des médicaments provenant de l'outil IMS DeltaPA de QuintilesIMS, le cout de l'hyper-CVAD est de 173,80 \$ par jour et de 6 316,72 \$ pour 28 jours.

Le protocole thérapeutique du Dana Farber Cancer Institute se compose de plusieurs médicaments. Selon le protocole de l'hôpital Sunnybrook et les données sur les couts des médicaments provenant de l'outil Delta PA de QuintilesIMS, le cout du régime du Dana Farber Cancer Institute est de 247,28 \$ par jour et de 6 923,92 \$ pour 28 jours.

Rapport cout/efficacité estimatif : incertitude considérable quant aux estimations de l'effet clinique

Le Comité a délibéré sur la rentabilité du rituximab comparativement aux traitements de référence canadiens (Dana Farber Cancer Institute et hyper-CVAD) et estime que le rituximab n'est pas rentable. L'incertitude dans les estimations des effets cliniques utilisées dans le modèle a le plus grand impact sur le rapport cout-efficacité différentiel (RCED), à savoir les estimations des bénéfices à long terme attribuables à la SSE. Dans l'analyse soumise, on présume que les patients sont guéris après avoir passé 60 mois dans l'état de la SSE. En règle générale, l'hypothèse de guérison après 60 mois dans l'état de la SSE est acceptée dans la pratique clinique, comme le souligne le GOC. Toutefois, l'incertitude demeure dans les résultats de l'essai GRAALL-2005-R, étant donné l'absence de données probantes pour étayer la présence d'un bénéfice pour la SG, même après un suivi médian de 30 mois. Le CEEP adopte donc la nouvelle analyse du GOE dans laquelle il supprime les hypothèses du modèle liées à l'efficacité clinique. Lorsque le GOE retire du modèle le bénéfice de l'effet du traitement attribuable à la SSE et à la guérison, la limite supérieure du RCED grimpe à plus de 4,1 millions de dollars. Le Comité en conclut que le rituximab n'est pas rentable par rapport aux protocoles du Dana Farber Cancer Institute ou de l'hyper-CVAD étant donné qu'il se traduit par une augmentation du cout différentiel et par un bénéfice supplémentaire très minime.

De plus, le Comité juge que les comparateurs utilisés dans l'essai GRAALL-2005-R ne sont pas représentatifs de la pratique courante canadienne. Enfin, une incertitude supplémentaire subsiste quant à la pertinence des intrants du modèle ayant trait à l'efficacité.

Faisabilité de l'adoption

Aspects à prendre en considération dans la mise en œuvre et impact budgétaire : incertitude dans les données cliniques et la généralisation des résultats au contexte canadien

Le Comité a examiné les facteurs qui influent sur la faisabilité de la mise en œuvre d'une recommandation de financement pour le rituximab. Selon le GCP, la LAL reste relativement rare chez les adultes et le nombre de jeunes adultes (< 60 ans) présentant une LAL à cellules B, CD20 positive, chromosome de Philadelphie négative, reste minime. Le protocole du Dana Farber Cancer Institute est actuellement le traitement de référence pour les jeunes adultes atteints de LAL. Les patients âgés reçoivent, quant à eux, le traitement hyper-CVAD ou le protocole à dose modifiée du Dana Farber Cancer Institute. Le CEEP admet que l'incertitude demeure dans les conclusions pouvant être tirées des résultats de l'essai GRAALL-2005-R, lesquels démontrent une amélioration de la SSE en l'absence d'un bénéfice pour la SG ou la QdV. Le CEEP souligne par ailleurs que les comparateurs utilisés dans l'essai GRAALL-2005-R diffèrent des traitements de référence canadiens (Dana Farber Cancer Institute ou hyper-CVAD). Par conséquent, il estime que la généralisation des résultats de l'essai au contexte canadien n'est pas appropriée, en particulier en ce qui concerne les patients âgés pour qui la toxicité du traitement peut être variable. Dans l'ensemble, le CEEP arrive à la conclusion que les données probantes présentées pour appuyer l'ajout du rituximab aux traitements de référence canadiens ne suffisent pas pour formuler une recommandation de remboursement. Par conséquent, l'on ne prévoit pas de préoccupations quant à la mise en œuvre.

Renseignements sur le médicament et la maladie

Médicament	<ul style="list-style-type: none"> • Anticorps anti-CD20 chimérique • Flacons à usage unique de 100 mg et de 500 mg • 375 mg/m²
Cancer	<ul style="list-style-type: none"> • Leucémie aigüe lymphoblastique à cellules B, chromosome de Philadelphie négative, antigène CD20 positive • Encore jamais traitée
Faits et chiffres sur la maladie	<ul style="list-style-type: none"> • La LAL représente 15 % des cas de leucémie aigüe chez les adultes • Fardeau des symptômes sur les patients et impact sur la qualité de vie majeurs
Traitement de référence actuel	<ul style="list-style-type: none"> • Protocole du Dana Farber Cancer Institute (jeunes patients) • Protocole modifié du Dana Farber Cancer Institute (patients âgés) • Chimiothérapie hyper-CVAD (patients âgés)
Limite du traitement actuel	<ul style="list-style-type: none"> • La majorité des jeunes patients atteints de LAL peuvent s'attendre à des résultats favorables avec les protocoles modernes de chimiothérapie. • La période prolongée de traitement a un impact important sur la qualité de vie des patients. • La majorité des patients adultes atteints de LAL décéderont des suites de leur maladie.

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

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

- Jo Nanson et Craig Earle qui n'étaient pas présents à la réunion.
- Danica Wasney et Catherine Moltzan qui ont été exclues des délibérations et du vote en raison d'un conflit d'intérêts.

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

- Jo Nanson, Anil Abraham, Danica Wasney et Kelvin Chan qui n'étaient pas présents à la réunion.
- Catherine Moltzan qui a été exclue des délibérations et du vote en raison d'un conflit d'intérêts

Conflits d'intérêts

Les membres du CEEP sont tenus de se conformer aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts dans le cadre du PPEA; la déclaration de conflits d'intérêts de chaque membre paraît à la page du CEEP du site Web de l'ACMTS et les membres du CEEP doivent l'actualiser le cas échéant et divulguer les conflits d'intérêts au fur et à mesure. Pour ce qui est de l'examen du rituximab (Rituxan) dans le traitement de la leucémie aigüe lymphoblastique, cinq membres sont en conflit d'intérêts réel, possible ou perçu et, conformément aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts, deux d'entre eux ont été exclus du vote.

Sources d'information consultées

Pour éclairer ses délibérations, le CEEP a à sa disposition le rapport d'orientation clinique et le rapport d'orientation économique du CEEP, qui comprennent le résumé des observations de groupes de défense des intérêts de patients, de cliniciens inscrits et du Groupe consultatif provincial ainsi que la version originale des observations de groupes de défense des intérêts de patients. Les rapports d'orientation sont rédigés dans le cadre du processus d'examen du PPEA et sont diffusés sur le site Web. Pour plus de renseignements, veuillez consulter ces rapports d'orientation.

Consultation d'information du domaine public

Pour le PPEA, il est essentiel que les recommandations du CEEP s'appuient sur de l'information pouvant être diffusée publiquement. Toute l'information transmise au CEEP aux fins de délibération est traitée conformément aux lignes directrices de divulgation d'information dans le cadre du PPEA.

Usage de la présente recommandation

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

Avis de non-responsabilité

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