Revue canadienne des technologies de la santé

ACMTS

Octobre 2021 Volume 1 Numéro 10

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Azacitidine (Onureg)

Indication : Dans le traitement d'entretien de la leucémie aigüe myéloblastique (LAM) chez l'adulte non admissible à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH), en rémission complète (RC) ou en RC avec rétablissement hématologique incomplet (RCi) après un traitement d'induction suivi ou non d'un traitement de consolidation.

Promoteur : Celgene, une filiale Bristol Myers Squibb

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions

ACMTS

ISSN : 2563-6596

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS — l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé — n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires ni de tout fournisseur d'information tiers.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'un tribunal de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la Loi sur le droit d'auteur du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document est autorisée à des fins non commerciales seulement pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dument mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux lignes directrices sur la confidentialité relatives aux examens en vue du remboursement d'un médicament à l'ACMTS.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

Résumé

ACMTS

Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement d'Onureg?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Onureg comme traitement d'entretien de la leucémie aigüe myéloblastique (LAM) chez l'adulte non admissible à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH), en rémission complète (RC) ou en RC avec rétablissement hématologique incomplet (RCi) après un traitement d'induction suivi ou non d'un traitement de consolidation, sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Onureg ne doit être remboursé que chez les patients adultes (18 ans et plus) ayant récemment reçu un diagnostic de LAM, présentant certaines altérations génétiques entrainant un risque accru d'issue défavorable (risque cytogénétique intermédiaire ou défavorable) et qui ne sont pas admissibles à une GCSH. Pour être admissibles au remboursement, les patients doivent avoir obtenu une première rémission (RC ou RCi) après un traitement d'induction suivi ou non d'une chimiothérapie de consolidation, avoir un indice fonctionnel selon l'Eastern Cooperative Oncology Group (indice ECOG) de 0 à 3 et avoir un fonctionnement organique suffisant.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Onureg ne doit être remboursé que s'il est prescrit par un clinicien possédant une expertise de la prise en charge de la LAM et connaissant bien le profil de toxicité du médicament, et si son cout est réduit.

Pourquoi l'ACMTS formule-t-elle cette recommandation?

- Des données probantes issues d'un essai clinique montrent que, comparativement au placébo, Onureg prolonge la survie globale et la survie sans rechute et s'accompagne d'effets toxiques maitrisables.
- Onureg répond aux besoins des patients en ce qu'il maintient la rémission, a un mode d'administration pratique par voie orale et s'accompagne d'effets toxiques maitrisables. On ne peut toutefois tirer de conclusion définitive sur l'effet du médicament sur la qualité de vie ou la gravité des symptômes (fatigue).
- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, chez la population indiquée, Onureg n'est pas considéré comme rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 $ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée, par rapport au traitement symptomatique optimal (TSO). Une réduction de prix d'au moins 85 % est nécessaire pour qu'Onureg soit rentable à ce seuil. Il se peut que la réduction nécessaire soit encore plus importante, les résultats étant faussés par des problèmes structurels dans le modèle pharmacoéconomique.
- D'après les prix accessibles au public, l'impact budgétaire triennal du remboursement d'Onureg serait de 100 647 777 $.

Autres renseignements

Qu'est-ce que la LAM?

La LAM est un cancer du sang et de la moelle osseuse qui mène à une réduction du nombre de cellules sanguines matures. Les patients atteints souffrent de faiblesse, d'infections, d'hémorragie ainsi que d'autres symptômes et complications. Au Canada, on

a dénombré 1 090 nouveaux cas de LAM en 2016, et 1 184 décès attribuables à ce type de cancer en 2017.

Besoins non comblés en contexte de LAM

À l'heure actuelle, il n'y a aucun traitement d'entretien remboursé par les régimes d'assurance médicaments publics pour les patients atteints de LAM qui sont en première rémission, présentent un risque cytogénétique intermédiaire ou défavorable et sont inadmissibles à la GCSH.

Combien coute Onureg?

Le traitement par Onureg devrait couter environ 19 992 $ par cycle de 28 jours.

Recommandation

Le Comité d'experts en examen du PPEA (CEEP) de l'ACMTS recommande le remboursement de l'azacitidine orale dans le traitement d'entretien de la leucémie aigüe myéloblastique (LAM) chez l'adulte non admissible à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH), en rémission complète (RC) ou en RC avec rétablissement hématologique incomplet (RCs) après un traitement d'induction suivi ou non d'un traitement de consolidation, sous réserve des conditions énoncées dans le tableau 1.

Justification

D'après un essai clinique randomisé (ECR) multicentrique de phase III (l'essai QUAZAR AML-001, N = 472), mené en double insu chez des patients adultes (≥ 55 ans) atteints de LAM en première RC, l'azacitidine orale est associée à une amélioration statistiquement significative et d'importance clinique de la survie globale (SG) par rapport à un placébo. La SG médiane est de 24,7 mois (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 18,7 à 30,5) dans le groupe recevant l'azacitidine orale, comparativement à 14,8 mois (IC à 95 % de 11,7 à 17,6) dans le groupe recevant le placébo (rapport des risques instantanés [RRI] = 0,69; IC à 95 % de 0,55 à 0,86; P = 0,0009). L'azacitidine est également associée à un prolongement statistiquement significatif et d'importance clinique de la survie sans rechute (SSR). La SSR médiane est de 10,2 mois (IC à 95 % de 7,9 à 12,9) dans le groupe azacitidine comparativement à 4,8 mois (IC à 95 % de 4,6 à 6,4) dans le groupe placébo (RRI = 0,65; IC à 95 % de 0,52 à 0,81; P = 0,0001). Le CEEP conclut donc que l'azacitidine orale répond aux attentes des patients à l'égard de nouvelles options de traitement en ce qu'elle maintient la rémission et qu'elle s'administre par voie orale, à domicile ou en consultation externe près de chez le patient. Les patients expriment un besoin de traitements s'accompagnant de moins d'effets secondaires et améliorant la qualité de vie. Le Comité soulève que les patients recevant l'azacitidine orale signalent plus d'effets toxiques de nature gastro-intestinale et d'évènements de myélosuppression que ceux recevant le placébo, mais reconnait que ces effets toxiques et évènements peuvent être bien pris en charge. Bien que les mesures reflétant la fatigue et la qualité de vie liée à la santé (QVLS) soient à première vue semblables entre les groupes, on ne peut tirer aucune conclusion ferme au sujet de l'effet de l'azacitidine sur la gravité des symptômes (fatigue) ou la QVLS en raison de l'importante diminution du nombre de patients permettant d'effectuer une évaluation au fil du temps et à la nature non inférentielle des analyses portant sur les résultats rapportés par les patients.

D'après le prix indiqué par le promoteur pour l'azacitidine orale et les prix accessibles au public pour les autres médicaments, le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) du traitement à l'étude est de 355 456 $ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée comparativement au traitement symptomatique optimal (TSO). L'azacitidine orale n'est donc pas une option rentable au seuil de disposition à payer de 50 000 $ l'AVAQ gagnée chez le patient atteint de LAM ayant obtenu une RC ou une RCi. Une réduction de prix d'au moins 85 % est nécessaire pour que l'azacitidine soit considérée comme rentable au seuil établi.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification
Amorce du traitement	
1. Le patient a reçu récemment un diagnostic de LAM (de novo ou secondaire à un SMD ou à une LMMC) et présente un risque cytogénétique intermédiaire ou défavorable[a].	Pour être admis à l'essai QUAZAR AML-001, les patients devaient être atteints de LAM et présenter un risque cytogénétique intermédiaire ou défavorable. L'essai excluait les patients présentant un risque cytogénétique favorable. Aucune donnée probante n'appuie l'innocuité et l'efficacité de l'azacitidine orale chez ces patients.
2. Le patient a obtenu une première rémission (RC ou RCi) après un traitement d'induction suivi ou non d'une chimiothérapie de consolidation.	L'indication approuvée par SC porte sur les patients ayant obtenu une RC ou une RCi après un traitement d'induction suivi ou non d'un traitement de consolidation. Les patients admis à l'essai QUAZAR AML-001 devaient avoir obtenu une RC ou une RCi après un traitement d'induction suivi ou non d'un traitement de consolidation dans les quatre mois précédents.
3. Le patient n'est pas admissible à une GCSH.	L'indication approuvée par SC stipule que les patients doivent être inadmissibles à une GCSH. L'essai QUAZAR AML-001 exclut les patients admissibles à une greffe allogénique de cellules souches ou de moelle osseuse à la sélection. Il n'y a pas de données probantes appuyant l'innocuité ou l'efficacité de l'azacitidine orale chez les patients atteints de LAM qui sont admissibles à une GCSH.
4. Le patient a un indice fonctionnel ECOG entre 0 et 3, et un bon fonctionnement organique.	Les patients admis à l'essai QUAZAR AML-001 devaient avoir un indice fonctionnel ECOG de 0 à 3 et un bon fonctionnement organique.
5. Le patient est d'âge adulte (≥ 18 ans).	L'indication approuvée par SC vise les adultes (≥ 18 ans).
Cessation	
6. Le traitement par l'azacitidine orale cesse si survient l'une des situations suivantes : 6.1. rechute (c.-à-d. apparition de > 5 % de blastes dans la moelle osseuse ou dans le sang périphérique); 6.2. apparition d'effets toxiques inacceptables; 6.3. admissibilité du patient (à la discrétion du clinicien traitant) à une greffe allogénique de cellules souches ou de moelle osseuse.	Il s'agit des critères utilisés dans l'essai QUAZAR AML-001 pour savoir si le traitement par l'azacitidine orale doit cesser.
Prescription	
7. L'azacitidine orale n'est prescrite que par un clinicien qui : 7.1. possède une expertise dans le diagnostic et le traitement de la LAM; 7.2. connait bien le profil de toxicité associé à l'azacitidine orale.	Cette condition garantit que l'azacitidine par voie orale est prescrite seulement aux patients pour qui elle est appropriée, et que la prise en charge des effets toxiques est optimale.

Condition de remboursement	Justification
8. Le patient a accès à un centre régional de cancérologie où pourront être confirmées la tolérance au traitement et l'absence de rechute.	L'azacitidine est un médicament autoadministré par voie orale, mais il est nécessaire d'effectuer des analyses sanguines pour surveiller la réponse au traitement.
Prix	
9. Une baisse de prix.	Le RCED de l'azacitidine orale est de 355 456 $ l'AVAQ gagnée par rapport au TSO. Une réduction de prix d'au moins 85 % est nécessaire pour que l'azacitidine orale atteigne un RCED de 50 000 $ l'AVAQ gagnée par rapport au TSO.

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; GCSH = greffe de cellules souches hématopoïétiques; LAM = leucémie aigüe myéloblastique; LMMC = leucémie myélomonocytaire chronique; RC = rémission complète; RCED = rapport cout/efficacité différentiel; RCi = rémission complète avec rétablissement hématologique incomplet; SC = Santé Canada; SMD = syndrome myélodysplasique; TSO = traitement symptomatique optimal

[a] Le risque cytogénétique intermédiaire ou défavorable est défini selon les recommandations 2017 du European LeukemiaNet (ELN) sur la stratification du risque en contexte de LAM.

Guide de mise en œuvre

1. Le CEEP convient avec les cliniciens experts consultés par l'ACMTS qu'il serait acceptable d'offrir le traitement d'entretien par l'azacitidine orale après les traitements antérieurs que recevraient habituellement les patients au Canada. Les traitements d'induction les plus couramment utilisés au pays sont la cytarabine à dose usuelle combinée à une anthracycline (protocole 7 + 3) et la fludarabine combinée à la cytarabine à forte dose et au facteur de croissance hématopoïétique G-CSF (FLAG), avec ou sans idarubicine, en cas de maladie à risque élevé. Le traitement de consolidation le plus couramment utilisé est la cytarabine à forte dose (HiDAC).

2. Il serait raisonnable d'offrir l'azacitidine orale dans le traitement d'entretien des patients ayant reçu un traitement d'induction par le gemtuzumab ozogamicine, pourvu qu'ils répondent aux critères de remboursement énoncés dans le tableau 1. De plus, comme le mentionnent les cliniciens experts, il serait raisonnable d'offrir l'azacitidine orale en traitement d'entretien aux patients présentant une mutation du gène codant pour la protéine tyrosine kinase-3 de type FMS (gène *FLT3*) et ayant reçu de la midostaurine en combinaison avec une chimiothérapie d'induction ou de consolidation. Ce groupe de patients en première rémission complète est très vulnérable aux rechutes, et aucun facteur biologique ne porte à croire que les résultats associés à l'azacitidine orale seraient différents chez ces patients.

3. Les patients admis dans l'essai QUAZAR AML-001 devaient être âgés d'au moins 55 ans. Cependant, le CEEP et les cliniciens experts consultés par l'ACMTS estiment qu'il serait raisonnable de généraliser les résultats de l'essai aux patients de moins de 55 ans, étant donné le profil d'innocuité acceptable de l'azacitidine orale et le fait qu'aucun facteur biologique ne porte à croire que les résultats associés à l'azacitidine orale seraient différents chez ces patients plus jeunes répondant aux autres critères d'inclusion de l'essai.

4. Dans l'essai QUAZAR AML-001, on prévoit une évaluation de la réponse (s'appuyant sur les critères de réponse de la LAM du groupe de travail international), soit le maintien de la RC ou de la RCi, tous les trois cycles à partir du 3e cycle. Le CEEP et les cliniciens

experts jugent que les patients devraient subir des évaluations cliniques régulières et qu'il devrait y avoir une surveillance par analyses sanguines toutes les semaines ou toutes les deux semaines au début du traitement, puis une fois par mois au début de chaque cycle subséquent (le moment du passage aux évaluations mensuelles est laissé à la discrétion du clinicien traitant, mais sera vraisemblablement après trois ou quatre cycles).

5. L'essai pivot autorise une augmentation posologique (300 mg une fois par jour, 21 jours d'un cycle de 28 jours, plutôt que 14) en cas de rechute avec une proportion de blastes entre 5 et 15 % dans le sang périphérique ou la moelle osseuse. Cette mesure vise à déterminer si l'azacitidine orale pourrait servir à réinduire une rémission; cependant, elle ne correspond pas à l'indication autorisée par Santé Canada (SC) ni à la demande de remboursement présentée à l'ACMTS, qui porte sur l'azacitidine en traitement d'entretien. Selon le CEEP et les cliniciens experts, les données probantes sont actuellement insuffisantes pour tenter l'augmentation posologique dans la pratique clinique au Canada, et il ne serait pas raisonnable de généraliser les résultats de l'essai QUAZAR AML-001 à l'utilisation de l'azacitidine orale pour réinduire une rémission.
6. Dans l'essai QUAZAR AML-001, certains patients sont ultérieurement devenus admissibles à une GCSH (6,3 % des patients du groupe de l'azacitidine orale et 13,7 % du groupe placébo). Les cliniciens experts consultés mentionnent que les patients seraient admissibles à l'azacitidine s'ils sont considérés comme inadmissibles à une greffe. L'inadmissibilité peut être connue au moment du diagnostic, ou peut se déclarer pendant le traitement. Le CEEP et les cliniciens experts jugent qu'il est possible qu'un patient soit plus tard considéré comme admissible à une GCSH si ses affections comorbides s'atténuent ou se résorbent pendant le traitement d'entretien par l'azacitidine.
7. L'impact budgétaire total sur trois ans du remboursement de l'azacitidine orale est estimé à 100 647 777 $.

Les réponses du CEEP aux questions de mise en œuvre posées par les régimes d'assurance médicaments publics sont aussi résumées sous forme de tableau à l'annexe 1.

Points de discussion

- Des groupes de défense des intérêts des patients et des cliniciens font remarquer que la LAM est un cancer du sang d'évolution rapide associé à un mauvais pronostic. Il n'y a actuellement aucun régime de traitement d'entretien financé destiné aux patients atteints de LAM qui sont en première rémission et sont inadmissibles à une greffe. Le CEEP convient avec les groupes de défense des intérêts des patients et les groupes de cliniciens qu'il existe un besoin de traitements efficaces qui retardent la rechute, prolongent la vie, préservent ou améliorent la qualité de vie des patients et ont un profil d'innocuité acceptable et un mode d'administration pratique, par voie orale.
- Selon les résultats de l'essai QUAZAR AML-001, la SG et la SSR, deux critères d'évaluation cliniques d'intérêt soulevés par les patients et les cliniciens, sont statistiquement supérieures avec l'azacitidine orale. Étant donné que la plupart des patients inadmissibles à une GCSH rechutent après quelques mois, les bénéfices observés avec l'azacitidine orale par rapport au placébo sont considérés comme étant d'importance clinique, compte tenu du fait qu'il n'existe à l'heure actuelle aucune option de traitement d'entretien de référence.

- L'essai QUAZAR AML-001 porte sur des patients présentant un risque cytogénétique intermédiaire ou défavorable. Il n'y a pas de données probantes étayant l'innocuité et l'efficacité de l'azacitidine orale chez les patients atteints de LAM présentant un risque cytogénétique favorable. Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS mentionnent que ces patients ne sont généralement pas inclus dans l'indication à l'étude (en traitement d'entretien), comme le traitement de consolidation par chimiothérapie classique seulement entraine de bons résultats et possiblement la guérison.
- L'essai QUAZAR AML-001 admettait des patients ayant un indice ECOG de 0 à 3. En tout, trois patients avaient un indice de 3. Selon le Comité, les patients devraient avoir un indice fonctionnel adéquat et une bonne fonction organique pour pouvoir recevoir l'azacitidine orale, et la décision d'offrir le traitement d'entretien aux patients ayant un indice fonctionnel de 3 devrait être à la discrétion du clinicien traitant.
- Pour ce qui est du profil de toxicité de l'azacitidine orale comparativement au placébo, il est surtout défini par la fréquence supérieure d'effets toxiques gastro-intestinaux et d'évènements de myélosuppression dans le groupe recevant l'azacitidine orale; ces effets pourraient être maitrisés adéquatement dans la pratique clinique et sont considérés comme acceptables. Le Comité se range à l'avis des cliniciens experts, selon lesquels la plupart des effets indésirables apparus en cours de traitement (EIAT) associés à l'azacitidine orale pourraient être pris en charge par la modification de la dose et un TSO, et l'abandon du traitement en raison d'EIAT est relativement rare.
- En ce qui concerne le rapport cout/efficacité de l'azacitidine orale, le modèle repose sur plusieurs hypothèses structurelles et paramétriques qui pourraient fausser le RCED en faveur de l'azacitidine orale. Ainsi, le RCED est vraisemblablement sous-estimé, et il est probable qu'une réduction de prix plus grande que celle indiquée soit nécessaire à l'atteinte d'un seuil de 50 000 $ l'AVAQ gagnée.

Contexte

L'azacitidine a une indication approuvée par SC dans le traitement d'entretien de la LAM chez l'adulte ayant obtenu une RC ou une RCi après un traitement d'induction suivi ou non d'un traitement de consolidation, et qui ne sont pas admissibles à une GCSH. L'azacitidine est un analogue du nucléoside cytidine administré par voie orale, offert en comprimés de 200 mg et de 300 mg. La dose initiale approuvée par SC est de 300 mg par voie orale une fois par jour les jours 1 à 14 d'un cycle de 28 jours. La monographie précise que si la numération neutrophile absolue est inférieure à 500/µl le premier jour d'un cycle, il faut retarder l'administration du traitement jusqu'à ce que le compte soit d'au moins 500/µl.

Sources d'information utilisées par le Comité

Pour formuler sa recommandation, le Comité s'est penché sur les renseignements ci-dessous :

- une revue portant sur un ECR de phase III mené auprès de patients atteints de LAM ayant obtenu une première rémission (RC ou RCi) après un traitement d'induction suivi ou non d'une chimiothérapie de consolidation;

- des observations de patients recueillies par un groupe de défense des intérêts des patients : la Société de leucémie et lymphome du Canada (SLLC);
- des commentaires des régimes publics d'assurance médicaments et des organismes de lutte contre le cancer qui participent au processus d'examen de l'ACMTS;
- les commentaires de trois spécialistes cliniques possédant une expertise dans le diagnostic et le traitement de la LAM;
- les observations de deux groupes de cliniciens, le comité consultatif sur les médicaments pour les cancers hématologiques (CCM-CH) de Santé Ontario – Action Cancer Ontario (SO-ACO) et l'Alberta Tumour Board Myeloid Physician Group (ATB-MPG);
- une analyse du modèle pharmacoéconomique et du rapport soumis par le promoteur.

Points de vue des parties prenantes

L'information présentée dans cette section constitue un résumé des observations des groupes de patients et de cliniciens canadiens qui ont répondu à l'appel de l'ACMTS, et des commentaires des cliniciens experts consultés par l'ACMTS aux fins de cet examen.

Observations de patients

Un groupe de patients, la SLLC, a fourni des observations dans le cadre de cette demande. Ces observations sont tirées d'une enquête en ligne à laquelle 29 patients atteints de LAM ont répondu.

Les répondants font savoir que leurs symptômes de LAM affectent leur vie quotidienne et leurs relations sociales et ont des effets néfastes sur leur santé. Ils rapportent se sentir rapidement fatigués, être incapables de faire de l'exercice ou de travailler, souffrir de nausée, d'ecchymoses, d'engourdissements ou de courbatures et être immunodéprimés. Beaucoup de ces symptômes donnent lieu à un sentiment d'isolement, à une peur des rechutes et à des effets négatifs sur le bienêtre psychologique.

Les patients attendent de nouveaux traitements qu'ils maintiennent la rémission, s'accompagnent de peu d'effets secondaires, soient peu couteux et soient accessibles près de chez eux. Dans le choix d'un nouveau traitement anticancéreux, les patients tiennent compte des facteurs suivants : recommandation du médecin, incidence sur la maladie, qualité de vie, proximité du domicile et possibilité de recevoir en consultation externe. Aucun des répondants n'avait déjà reçu l'azacitidine orale.

Observations de cliniciens

Cliniciens experts consultés par l'ACMTS

Les observations ci-dessous ont été formulées par trois spécialistes cliniques possédant une expertise dans le diagnostic et le traitement de la LAM.

Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS font savoir qu'il n'y a actuellement pas de schéma d'entretien de référence financé, bien que la surveillance active et le TSO soient recommandés pour la population visée. Il existe un besoin de traitements efficaces s'accompagnant d'effets toxiques acceptables et qui retardent la rechute, prolongent la

survie, préservent la QVLS et possiblement mènent à la guérison des patients atteints de LAM en première rémission inadmissibles à une greffe. Un traitement oral permettrait une meilleure adhésion thérapeutique et réduirait le besoin de ressources hospitalières. Les cliniciens conviennent du fait que l'azacitidine orale modifierait probablement le paradigme de traitement; cependant, ils s'entendent aussi pour dire qu'il faudra une plus grande expérience de l'azacitidine orale en traitement d'entretien pour déterminer les éventuelles répercussions sur le paradigme actuel (p. ex. possible réduction du nombre de patients ayant besoin d'une greffe, réduction du nombre de cycles de chimiothérapie de consolidation et précision de la population cible).

Les patients sélectionnés en fonction des critères d'inclusion et d'exclusion de l'essai QUAZAR AML-001 devraient être admissibles au traitement d'entretien par l'azacitidine orale. Bien que les cliniciens s'entendent pour dire qu'il n'y a pas assez de données probantes pour étayer une recommandation sur les sous-groupes de patients à qui l'azacitidine orale conviendrait le mieux ou qui seraient le plus susceptibles d'y réagir, selon eux, les sous-groupes de patients suivants sont les plus vulnérables à une rechute et c'est chez eux que le besoin d'un traitement d'entretien est le plus criant : les patients de 65 ans et plus, les patients présentant une maladie résiduelle, les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie de consolidation et ceux ayant un caryotype à risque élevé. Selon les cliniciens, les sous-groupes susceptibles de tirer le moins profit de l'azacitidine orale seraient probablement les patients n'ayant pas de maladie résiduelle, ceux dont les caractéristiques évoquent un faible risque de rechute, ceux chez qui apparaissent des effets toxiques inacceptables et ceux qui n'ont pas le soutien social ou médical nécessaire pour recevoir de façon sécuritaire le traitement.

Les patients seraient potentiellement admissibles au traitement par l'azacitidine orale s'ils sont considérés comme inadmissibles à une greffe. L'inadmissibilité à une greffe peut être établie au moment du diagnostic ou apparaitre au cours du traitement. L'évaluation clinique visant à déterminer la réponse au traitement par l'azacitidine orale comprendrait un hémogramme régulier (toutes les semaines ou toutes les deux semaines) pour établir le maintien de la RC ou de la RCi. En présence d'altérations évocatrices d'une rechute, il peut être nécessaire de réaliser un examen de la moelle osseuse pour déterminer si la RC ou la RCi est maintenue ou s'il y a rechute. Selon les cliniciens experts, les réponses les plus significatives sur le plan clinique sont la prolongation de la SG et de la SSR accompagnée de la préservation ou de l'amélioration de la QVLS et de la réduction des symptômes. L'absence d'augmentation des effets toxiques liés au médicament comme les infections, la neutropénie et la thrombopénie, et la réduction du risque de rechute sont également des critères d'évaluation d'importance clinique.

Selon les cliniciens experts, le traitement d'entretien par l'azacitidine orale doit cesser s'il y a rechute, réduction marquée de l'indice fonctionnel ou apparition d'une intolérance ou d'effets toxiques inacceptables. En cas de récurrence de la LAM avec au moins 5 % de blastes dans le sang périphérique ou la moelle osseuse, il faut cesser le traitement. Les données probantes tirées de l'essai QUAZAR AML-001 sont actuellement insuffisantes pour recommander l'augmentation de la dose dans ce contexte.

Groupes de cliniciens

Deux groupes de cliniciens ont présenté des exposés, soit le CCM-CH de SO-ACO et l'ATB-MPG. Leurs points de vue concordent en général avec ceux des cliniciens experts consultés par l'ACMTS : les objectifs de traitement les plus importants sont la prolongation de la vie et de la rémission, comme le reflètent le critère d'évaluation et le principal critère d'évaluation secondaire de l'essai pivot, la SG et la SSR; l'amélioration de la qualité de vie est également

une visée importante. De même, comme les cliniciens experts consultés, les deux groupes de cliniciens généraliseraient les résultats de l'essai QUAZAR AML-001 aux patients de moins de 55 ans. Les groupes de cliniciens estiment en outre que, d'après des données pharmacocinétiques, les patients atteints de syndrome myélodysplasique (SMD) dont la maladie a progressé durant un traitement par l'azacitidine par voie sous-cutanée et qui ont reçu plus tard une chimiothérapie d'induction suivie ou non d'un traitement de consolidation et ont obtenu une RC, s'ils sont inadmissibles à une greffe, pourraient aussi tirer un avantage de l'azacitidine orale. Il y a consensus parmi les experts consultés et les groupes de cliniciens sur le fait que l'azacitidine orale serait le traitement d'entretien de référence chez les patients atteints de LAM qui sont en première RC et sont admissibles à la GCSH.

Observations des régimes d'assurance médicaments

Les régimes d'assurance médicaments font savoir que l'approche de référence auprès des patients ayant obtenu une RC ou une RCi après un éventuel traitement de consolidation est la surveillance active, sans traitement ciblant la maladie. La monographie approuvée par SC indique que l'azacitidine orale n'est pas interchangeable avec l'azacitidine injectable, qui existe sous forme de générique. Conformément à la monographie, l'azacitidine orale est offerte en comprimés de 200 mg et de 300 mg dans un emballage-coque contenant sept comprimés. Le prix courant par comprimé est extrêmement élevé. En outre, l'azacitidine orale serait vendue par emballage-coque de sept jours, et les ajustements de dose ou l'ajout de jours de traitement (passage de 14 à 21 jours) auraient un effet considérable sur les couts ou le risque de gaspillage. Les régimes d'assurance médicaments avancent que si des ordonnances partiellement remplies étaient nécessaires, il pourrait être judicieux que les autorités de la santé limitent la quantité délivrée (p. ex. pour 7 jours à la fois, et non pour les 14 jours du cycle de 28 jours) et que la délivrance du médicament devrait concorder avec le moment des évaluations cliniques et des analyses sanguines. Les régimes d'assurance médicaments soulignent que les évènements indésirables graves les plus souvent signalés avec l'azacitidine orale sont la neutropénie fébrile; les patients peuvent donc avoir besoin de facteur de croissance hématopoïétique G-CSF, ce qui ajouterait un autre cout au traitement.

Données probantes cliniques

Essai clinique

Les données probantes utilisées dans le cadre de cet examen proviennent d'un essai clinique randomisé de phase III, multicentrique et international, mené en double insu contre placébo (QUAZAR AML-001). Toujours en cours, l'essai QUAZAR AML-001 compare l'efficacité et l'innocuité du traitement d'entretien par l'azacitidine orale combinée au TSO à celles d'un placébo combiné au TSO chez les patients atteints de LAM en première RC. En tout, 472 patients ont été répartis aléatoirement selon un rapport de 1:1 dans deux groupes, recevant soit un traitement d'entretien par l'azacitidine orale (comprimés de 300 mg une fois par jour les 14 premiers jours d'un cycle de 28 jours) combiné au TSO, soit un placébo oral (comprimés semblables une fois par jour les 14 premiers jours d'un cycle de 28 jours) combiné au TSO. La répartition aléatoire est stratifiée en fonction de l'âge au moment du traitement d'induction (55 à 64 ans et ≥ 65 ans), des antécédents de SMD ou de leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC) (oui ou non), de la catégorie de risque cytogénétique au moment du traitement d'induction (risque intermédiaire ou défavorable) et de l'administration

d'un traitement de consolidation après le traitement d'induction (oui ou non). Le passage d'un groupe de traitement à l'autre n'est pas autorisé. Le critère d'évaluation primaire est la SG et le principal critère d'évaluation secondaire est la SSR. Parmi les autres critères d'évaluation secondaires, mentionnons le temps écoulé avant la rechute et le temps écoulé avant l'arrêt du traitement. Des mesures de la QVLS, soit le score au questionnaire EuroQol à cinq dimensions et à trois niveaux (EQ-5D-3L, de l'anglais *EuroQol 5-Dimension 3-Levels*) et l'échelle numérique d'incapacité physique (PINR, de l'anglais *Physical Impairment Numeric Rating*), sont incluses à titre de critères d'évaluation secondaire et exploratoire, respectivement. Une mesure de la gravité des symptômes, l'échelle de l'évaluation fonctionnelle du traitement contre les maladies chroniques – fatigue (FACIT-F, de l'anglais *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*), est un critère d'évaluation secondaire.

L'essai QUAZAR AML-001 porte sur des adultes de 55 ans et plus ayant reçu un diagnostic de LAM ou de LAM découlant d'un SMD ou d'une LMMC, présentant un risque cytogénétique intermédiaire ou défavorable, et qui ont obtenu une première rémission (une RC ou une RCi) après un traitement d'induction suivi ou non d'une chimiothérapie de consolidation. Les patients considérés comme admissibles à une GCSH sont exclus. Les patients doivent avoir un indice ECOG de 0 à 3. L'âge moyen des participants à l'essai est de 68,0 ans (écart type [ÉT] : 5,66). Par rapport au groupe recevant le placébo, le groupe recevant l'azacitidine orale est composé d'une proportion plus faible de patients de sexe masculin (azacitidine : 49,6 %; placébo : 54,3 %) et de patients de sites d'Asie (2,5 % et 7,3 %), et d'une proportion plus forte de patients caucasiens (90,8 % et 84,2 %) et de patients de sites d'Europe (70,2 % et 62,8 %). La majorité des patients a un indice fonctionnel ECOG de 0 (48,7 % et 47,4 %) ou de 1 (42,4 % et 45,3 %) et présente un risque cytogénétique intermédiaire (85,3 % et 86,8 %). La plupart des patients ont reçu un cycle (46,2 % et 43,6 %) ou deux cycles (29,4 % et 32,9 %) d'un traitement de consolidation. L'inadmissibilité à une greffe s'explique le plus souvent par l'âge (64,7 % et 65,0 %), puis par les affections comorbides (21,8 % et 21,4 %) et l'absence de donneur (15,5 % et 15,0 %).

Une augmentation posologique (ajout de 300 mg une fois par jour, les jours 14 à 21 d'un cycle de 28 jours) est prévue en cas de rechute avec une proportion de blastes entre 5 % et 15 % dans le sang périphérique ou dans la moelle osseuse. Cette augmentation a pour but de réinduire la rémission, ce qui sort de l'indication approuvée par SC et des critères de remboursement du présent examen (traitement d'entretien). L'essai QUAZAR AML-001 n'est pas conçu pour évaluer si l'augmentation posologique d'azacitidine orale est bénéfique pour les patients. Cette mesure n'a d'ailleurs pas été autorisée par SC d'après la monographie.

Efficacité

À la date limite de collecte de données finale (le 15 juillet 2019), la durée médiane du suivi pour la SG est de [redacted] mois dans le groupe recevant l'azacitidine orale et de [redacted] mois dans le groupe recevant le placébo. La SG médiane est de 24,7 mois (IC à 95 % de 18,7 à 30,5) dans le groupe de l'azacitidine, comparativement à 14,8 mois (IC à 95 % de 11,7 à 17,6) dans celui du placébo, le RRI stratifié étant de 0,69 (IC à 95 % de 0,55 à 0,86; P = 0,0009) à l'avantage de l'azacitidine. Les résultats de SG des sous-groupes d'intérêt, établis à priori dans le protocole d'examen de l'ACMTS, laissent croire que l'effet du traitement sur la SG dans les sous-groupes concorde avec celui observé dans l'analyse primaire. L'analyse par sous-groupes selon le nombre de cycles de traitement de consolidation laisse entrevoir une possible hétérogénéité de l'effet thérapeutique; cependant, plusieurs problèmes méthodologiques pourraient limiter l'interprétation de ces résultats.

La SSR médiane est de 10,2 mois (IC à 95 % de 7,9 à 12,9) dans le groupe de l'azacitidine orale et de 4,8 mois (IC à 95 % de 4,6 à 6,4) dans celui du placébo, le RRI stratifié étant de 0,65 (IC à 95 % de 0,52 à 0,81; P = 0,0001) à l'avantage de l'azacitidine.

En tout, 64,7 % des patients recevant l'azacitidine orale ont connu une rechute, comparativement à 76,5 % des patients recevant le placébo. Le délai médian avant la rechute est de 10,2 mois (IC à 95 % de 8,3 à 13,4) dans le premier groupe et de 4,9 mois (IC à 95 % de 4,6 à 6,4) dans le second.

La plupart des patients des deux groupes d'intervention (81,1 % du groupe de l'azacitidine orale et 88,9 % du groupe placébo) avaient cessé le traitement à l'étude au moment de l'analyse finale. Le temps médian écoulé avant l'arrêt du traitement est de 11,4 mois (IC à 95 % de 9,8 à 13,6) dans le groupe de l'azacitidine orale et de 6,1 mois (IC à 95 % de 5,1 à 7,4) dans celui du placébo.

Dans l'ensemble, il n'y a pas de différence statistiquement significative ou d'importance clinique entre les groupes en ce qui concerne le changement moyen entre les valeurs de départ et les valeurs à quelque autre moment au questionnaire EQ-5D-3L (Health Utilities Index et échelle visuelle analogique [ÉVA]), à l'échelle PINR et à l'échelle FACIT-F. Il n'y a pas non plus de différence statistiquement significative entre les groupes quant à la proportion de patients dont l'état s'est détérioré de façon cliniquement importante, et le temps écoulé avant la détérioration définitive est semblable dans les deux groupes d'intervention. La détérioration d'importance clinique et le temps écoulé avant la détérioration définitive ne sont pas déclarés pour l'échelle PINR. Toutes les analyses réalisées sur des critères d'évaluation de la QVLS et la gravité des symptômes sont des analyses non inférentielles.

Innocuité

Presque tous les patients ont subi au moins EI apparu au traitement, et ce, dans les deux groupes (azacitidine orale : 97,9 %; placébo : 96,6 %). Les EI les plus couramment rapportés dans les groupes de l'azacitidine orale et du placébo sont la nausée (64,8 % et 23,6 %, respectivement), les vomissements (59,7 % et 9,9 %), la diarrhée (50,4 % et 21,5 %) et la neutropénie (44,5 % et 26,2 %). En tout, 13,1 % des patients du groupe recevant l'azacitidine orale et 4,3 % de ceux du groupe recevant le placébo ont abandonné le traitement à l'étude en raison d'EIAT. Des EIAT de grades 3 ou 4 sont survenus chez 71,6 % des patients du groupe azacitidine orale et 63,1 % des patients du groupe placébo. Les EI de grades 3 ou 4 les plus couramment signalés sont la neutropénie (azacitidine orale : 41,1 %; placébo : 23,6 %), la thrombopénie (22,5 % et 21,5 %), l'anémie (14,0 % et 12,9 %), la neutropénie fébrile (11,4 % et 7,7 %) et la leucopénie (7,6 % et 6,0 %). La proportion de patients connaissant un EIAT grave est de 33,5 % dans le groupe recevant l'azacitidine orale, comparativement à 25,3 % dans le groupe recevant le placébo. Les EI graves les plus souvent signalés dans les groupes de l'azacitidine orale et du placébo sont la neutropénie fébrile (6,8 % et 3,9 %, respectivement), la pneumonie (3,8 % et 3,0 %) et la pyrexie (2,1 % et 0,4 %).

Les effets néfastes notables sont les EIAT gastro-intestinaux et hémorragiques, la myélosuppression, les infections et la fatigue. Dans le groupe recevant l'azacitidine orale et le groupe recevant le placébo, 91,1 % et 66,5 % des patients, respectivement, ont subi des EI gastro-intestinaux; [redacted] et [redacted] des patients ont subi une myélosuppression; 62,3 % et 52,8 % des patients ont contracté des infections, et 29,7 % et 19,3 % des patients ont souffert de fatigue. Les évènements de nature hémorragique les plus souvent déclarés (azacitidine orale

et placébo) sont [redacted].

Évaluation critique

Selon l'analyse des interactions entre le traitement et le temps dans le modèle de risques proportionnels de Cox, l'hypothèse des risques proportionnels ne serait pas respectée. Une analyse de sensibilité a été réalisée pour tenir compte des risques non proportionnels. Les résultats de ces analyses concordent avec ceux du modèle de risques proportionnels, qui appuie le RRI obtenu dans l'analyse primaire selon lequel l'azacitidine orale améliore la SG comparativement au placébo.

Une plus forte proportion des patients du groupe placébo que de ceux du groupe de l'azacitidine orale a reçu un traitement d'action générale et une greffe après avoir cessé le traitement à l'étude. Les résultats d'une analyse de sensibilité planifiée, notamment la censure du recours ultérieur à un traitement ou à une greffe, concordent avec les résultats primaires sur la SG. Étant donné les résultats cohérents obtenus dans l'analyse de sensibilité et le fait que les cliniciens experts consultés s'attendent à ce que le traitement après une rechute ait un effet limité sur la survie, le risque que les traitements ultérieurs aient un effet de confusion sur les résultats de survie devrait être faible.

Seuls le critère d'évaluation primaire, la SG, et le principal critère d'évaluation secondaire, la SSR, sont inclus dans le plan d'analyse statistique hiérarchique et font l'objet d'un ajustement pour tenir compte de comparaisons multiples. Cet ajustement n'est effectué pour aucun des autres critères d'évaluation de l'essai, comme la QVLS et la gravité des symptômes.

Des problèmes méthodologiques limitent l'interprétation des résultats des analyses par sous-groupes : celles-ci sont non inférentielles; de larges IC reflètent l'incertitude des estimations de l'effet; et la petite taille des échantillons limite la généralisabilité à une plus vaste population.

L'interprétation des résultats au questionnaire EQ-5D-3L et à l'échelle FACIT-F est limitée, et les résultats à l'échelle PINR sont inconcluants, étant donné les limites importantes, notamment la nature non inférentielle des analyses, l'importante diminution du nombre de patients présentant leur évaluation au fil du temps, et le recours à une méthode non établie pour dériver une différence minimale d'importance.

La dose d'azacitidine orale de base utilisée dans l'essai serait la dose utilisée dans la pratique clinique canadienne et correspond à la posologie approuvée par SC. L'augmentation posologique après une rechute, qui a été tentée dans l'essai QUAZAR AML-001 pour réinduire une rémission, ne peut être généralisée à la pratique clinique au Canada, d'après les cliniciens experts consultés par l'ACMTS; ce protocole n'est d'ailleurs pas approuvé par SC. Les cliniciens experts soulignent qu'il est peu probable que l'augmentation posologique influe de façon appréciable sur les résultats cliniques observés dans l'essai, étant donné le petit nombre de patients touchés relativement à la taille de l'échantillon.

Données probantes économiques

Tableau 2 : Cout et rapport cout/efficacité

Aspect	Description
Type d'évaluation économique	Analyse cout-utilité Modèle à survie partitionnée
Population cible	Les patients adultes atteints de LAM ayant obtenu une RC ou une RCi après un traitement d'induction suivi ou non d'un traitement de consolidation, qui sont inadmissibles à une GCSH Les critères de remboursement correspondent à l'indication approuvée par SC
Traitement	Azacitidine orale (Onureg) à 200 mg ou à 300 mg combinée au TSO
Prix indiqué	952 $ le comprimé de 200 mg 1 428 $ le comprimé de 300 mg
Cout du traitement	19 992 $ par cycle de 28 jours
Comparateur(s)	TSO (aucun traitement actif), ce qui comprend : la transfusion de globules rouges et de plaquettes; la prise d'un agent stimulant l'érythropoïèse; le traitement antibiotique, antiviral et antifongique; le soutien nutritionnel; et l'administration du facteur de croissance hématopoïétique G-CSF en cas d'infection neutropénique
Perspective	Système public de soins de santé au Canada
Critères d'évaluation	AVAQ, AV
Horizon temporel	Vie entière (20 ans)
Principale source de donnée	SSR, SG et durée du traitement : essai QUAZAR AML-001 (date de fin de la collecte de données : le 15 juillet 2019)
Principales limites	• L'efficacité clinique comparative (gain d'AVAQ) de l'azacitidine orale est incertaine. D'après le modèle du promoteur, les patients recevant l'azacitidine orale vivent plus longtemps après une rechute que ceux ne recevant aucun traitement actif. Ce bénéfice sur le plan de la survie après rechute n'a toutefois pas de validité apparente et n'est pas appuyé par les données probantes cliniques. Les résultats sont d'autant plus incertains qu'on soulève plusieurs réserves quant à l'adéquation des modèles de survie paramétrique utilisés pour extrapoler les données de SSR et de SG. Les estimations quant à l'efficacité différentielle sont vraisemblablement faussées à l'avantage de l'azacitidine.
	• Le promoteur exclut l'augmentation posologique de son calcul du cout de l'azacitidine orale. Cette limite est susceptible de donner lieu à une surestimation des bénéfices cliniques, mais à une sous-estimation du cout de l'azacitidine orale et du RCED connexe, étant donné que l'augmentation posologique est comprise dans l'évaluation de la SSR et de la SG. • Le promoteur présume qu'une plus petite proportion des patients recevant l'azacitidine orale que de ceux ne recevant pas de traitement actif subirait une GCSH. Cette hypothèse ne correspond pas aux commentaires fournis par les cliniciens experts consultés par l'ACMTS, et pourrait donner lieu à une sous-estimation du RCED.

Aspect	Description
Résultats de la réanalyse de l'ACMTS	• L'ACMTS a revu le modèle du promoteur afin d'inclure l'augmentation posologique dans le calcul des couts associés à l'azacitidine orale. • D'après le scénario de référence de l'ACMTS, l'azacitidine orale combinée au TSO est associée à un RCED de 355 456 $ l'AVAQ gagnée comparativement au TSO seul. • Une réduction du prix d'au moins 85 % est nécessaire pour que le médicament soit rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 $ l'AVAQ gagnée. Ce pourcentage de réduction est vraisemblablement une sous-estimation.

AV = année de vie; AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; GCSH = greffe de cellules souches hématopoïétiques; LAM = leucémie aigüe myéloblastique; RC = rémission complète; RCED = rapport cout/efficacité différentiel; RCi = rémission complète avec rétablissement hématologique incomplet; SC = Santé Canada; SG = survie globale; SSR = survie sans rechute; TSO = traitement symptomatique optimal

Impact budgétaire

L'ACMTS a soulevé les limites importantes ci-après dans l'analyse du promoteur : incertitude relative aux estimations utilisées pour dériver la taille de la population admissible, utilisation de la durée médiane en traitement pour calculer les couts d'acquisition totaux, qui sous-estime les couts associés à l'azacitidine orale, exclusion de l'augmentation posologique, omission de plusieurs couts pertinents du point de vue des régimes d'assurance médicaments.

Dans sa réanalyse, l'ACMTS modifie le nombre total de cas incidents de LAM et la proportion de patients obtenant une RC/RCi qui sont inadmissibles à une greffe de cellules souches, intègre tous les couts pertinents du point de vue des régimes d'assurance médicaments, modifie les hypothèses concernant l'augmentation posologique afin qu'elles concordent avec ce à quoi on s'attend, estime la durée du traitement d'après la moyenne, et présume que la même proportion de patients du groupe traitement et du groupe comparateur sont admissibles à une GCSH.

D'après la réanalyse de l'ACMTS, l'impact budgétaire du remboursement de l'azacitidine orale donnerait lieu à un impact différentiel de 17 098 655 $ la première année, de 36 262 769 $ la deuxième année et de 47 286 342 $ la troisième année, pour un impact budgétaire total de 100 647 777 $ sur trois ans.

L'ACMTS n'a pas pu pallier les limites touchant l'incertitude relative à la proportion estimée des patients admissibles au plein remboursement d'un traitement oral dans les provinces et territoires, qui aurait un effet sur la population totale estimée admissible au traitement. Les modifications à la taille de population sont associées à d'importants changements dans l'impact budgétaire, comme l'illustrent les analyses de scénarios dans lesquelles différentes proportions de patients admissibles sont utilisées.

ACMTS

Renseignements sur le Comité d'experts en examen (CEEP) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS

Membres du Comité

Les Drs Maureen Trudeau (présidente), Catherine Moltzan (vice-présidente), Jennifer Bell, Kelvin Chan, Matthew Cheung, Winson Cheung, Michael Crump, Leela John, Christine Kennedy, Christian Kollmannsberger, Christopher Longo, Marianne Taylor et W. Dominika Wranik, MM. Daryl Bell et Cameron Lane, et Mme Valerie McDonald.

Date de la réunion : Le 11 aout 2021

Absences : Un membre est absent.

Conflits d'intérêts : Aucun.

Annexe 1 : Réponses du comité d'experts en examen (CEEP) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) aux questions de mise en œuvre des régimes d'assurance médicaments

Tableau 3 : Réponses du CEEP aux questions de mise en œuvre des régimes d'assurance médicaments

Question de mise en œuvre	Réponse du CEEP
Amorce du traitement	
Quels sont les traitements d'induction et de consolidation reçus par les participants à l'essai QUAZAR?	Chez les participants de l'essai QUAZAR AML-001, les traitements d'induction les plus couramment reçus sont la cytarabine, l'idarubicine et la daunorubicine. Les traitements de consolidation les plus courants sont la cytarabine, l'idarubicine et la daunorubicine.
Quels traitements d'induction et de consolidation seraient considérés comme acceptables et compatibles avec l'admissibilité au traitement d'entretien par l'azacitidine?	Le CEEP partage l'avis des cliniciens experts consultés par l'ACMTS, selon lesquels les traitements antérieurs que reçoivent actuellement les patients au Canada seraient acceptables et compatibles avec l'admissibilité au traitement d'entretien par l'azacitidine orale. Les traitements d'induction les plus couramment utilisés au Canada sont la cytarabine combinée à une anthracycline (protocole 7 + 3) et la fludarabine combinée à la cytarabine à forte dose et au facteur de croissance hématopoïétique G-CSF (FLAG), avec ou sans idarubicine, en cas de maladie à risque élevé. Le traitement de consolidation le plus courant est la HDAC.
Les patients porteurs d'une mutation du gène *FLT3* qui ont reçu la midostaurine en combinaison avec une chimiothérapie d'induction ou de consolidation seraient-ils admissibles au traitement d'entretien par l'azacitidine orale?	Il serait raisonnable d'offrir le traitement d'entretien par l'azacitidine orale aux patients ayant reçu le gemtuzumab ozogamicine comme traitement d'induction, pourvu qu'ils satisfassent aux conditions de remboursement énoncées dans le tableau 1 de la recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS. De plus, le CEEP convient avec les cliniciens experts qu'il serait raisonnable d'offrir le traitement d'entretien par l'azacitidine orale aux patients présentant une mutation du gène *FLT3* qui ont reçu la midostaurine en combinaison avec une chimiothérapie d'induction ou de consolidation. Ce groupe de patients en première RC est très vulnérable aux rechutes, et aucun facteur biologique ne porte à croire que les résultats associés à l'azacitidine orale seraient différents chez ces patients.
Poursuite du traitement ou renouvèlement du remboursement	
Comment et quand évaluerait-on les patients pour déterminer s'il faut modifier la posologie (selon la réponse clinique : réduction de dose, augmentation du nombre de jours de traitement, etc.)?	Dans l'essai QUAZAR AML-001, l'évaluation du maintien de la RC ou de la RCi (selon les critères de réponse de la LAM du groupe de travail international) est prévue tous les trois cycles à partir du 3e cycle, et à la visite d'arrêt du traitement. Le CEEP et les cliniciens experts jugent que les patients devraient subir des évaluations cliniques régulières et qu'il devrait y avoir une surveillance par analyses sanguines toutes les semaines ou toutes les deux semaines au début du traitement, puis une fois par mois au début de chaque cycle subséquent (le moment du passage aux évaluations mensuelles est laissé à la discrétion du clinicien traitant, mais sera vraisemblablement après trois ou quatre cycles).

Question de mise en œuvre	Réponse du CEEP
Prescription	
La dose initiale recommandée est de 300 mg une fois par jour par voie orale les jours 1 à 14 d'un cycle de 28 jours. Dans l'essai QUAZAR AML-001, en cas de rechute avec une proportion de blastes entre 5 et 15 % dans le sang périphérique ou la moelle osseuse, les patients sont admissibles à une augmentation du nombre de jours de traitement par cycle, qui passe de 14 jours à 21 jours par cycle de 28 jours. • Cette augmentation posologique ne figure pas à la monographie. Est-elle recommandée en cas de perte de réponse?	L'essai QUAZAR AML-001 autorise une augmentation posologique (300 mg une fois par jour, 21 jours d'un cycle de 28 jours, plutôt que 14) en cas de rechute avec une proportion de blastes entre 5 et 15 % dans le sang périphérique ou la moelle osseuse. Cette mesure vise à déterminer si l'azacitidine orale pourrait servir à réinduire une rémission; cependant, elle ne correspond pas à l'indication autorisée par SC ni à la demande de remboursement présentée à l'ACMTS, qui porte sur l'azacitidine en traitement d'entretien. Selon le CEEP et les cliniciens experts, les données probantes sont actuellement insuffisantes pour tenter l'augmentation posologique dans la pratique clinique au Canada, et il ne serait pas raisonnable de généraliser les résultats de l'essai QUAZAR AML-001 à l'utilisation de l'azacitidine orale pour réinduire une rémission.
Généralisabilité	
Les patients n'étaient pas admis à l'essai QUAZAR AML-001 s'ils étaient admissibles à une GCSH au moment de l'étude. Les patients ci-dessous devraient-ils être admissibles au traitement d'entretien par l'azacitidine? • Patients qui ne sont pas admissibles à une greffe immédiatement après un traitement d'induction suivi ou non d'un traitement de consolidation, mais qui pourraient ultérieurement le devenir et subir une GCSH. • Patients < 55 ans (exclus de l'essai).	Dans l'essai QUAZAR AML-001, certains patients sont ultérieurement devenus admissibles à une GCSH (6,3 % des patients du groupe de l'azacitidine orale et 13,7 % du groupe placébo). Les cliniciens experts consultés mentionnent que les patients seraient admissibles à l'azacitidine s'ils sont jugés inadmissibles à une greffe. L'inadmissibilité peut être connue au moment du diagnostic, ou peut se déclarer pendant le traitement. Le CEEP et les cliniciens experts jugent qu'il est possible qu'un patient soit plus tard considéré comme admissible à une GCSH si ses affections comorbides s'atténuent ou se résorbent pendant le traitement d'entretien par l'azacitidine et qu'il pourrait alors subir une GCSH avant ou après une éventuelle rechute. Les critères d'inclusion de l'essai QUAZAR AML-001 précisent que les patients doivent être âgés d'au moins 55 ans. Or, le CEEP et les cliniciens experts consultés estiment qu'il serait raisonnable de généraliser les résultats aux patients plus jeunes, étant donné le profil d'innocuité acceptable de l'azacitidine orale et le fait qu'aucun facteur biologique ne porte à croire que les résultats associés à l'azacitidine orale seraient différents chez les patients plus jeunes atteints de LAM et qui satisfont les autres critères d'inclusion de l'essai.

CEEP = Comité d'experts en examen du PPEA; FLAG = fludarabine + cytarabine à forte dose + facteur de croissance hématopoïétique G-CSF; GCSH = greffe de cellules souches hématopoïétiques; gène *FLT3* = gène codant pour la protéine tyrosine kinase-3 de type FMS; HDAC = cytarabine à forte dose; LAM = leucémie aigüe myéloblastique; protocole 7 + 3 = cytarabine et anthracycline; RC = rémission complète; RCi = rémission complète avec rétablissement hématologique incomplet; SC = Santé Canada