

RYDAPT^{MC} – Leucémie aigüe myéloblastique

Avis transmis au ministre en mars 2018

Marque de commerce : Rydapt

Dénomination commune : Midostaurine

Fabricant : Novartis

Forme : Capsule

Teneur : 25 mg

Avis d'inscription à la liste Établissements – Médicament d'exception

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Rydapt^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements*, pour le traitement de la leucémie aigüe myéloblastique (LAM), selon l'indication reconnue proposée.

Indication reconnue :

- ◆ en association avec la chimiothérapie d'induction (cytarabine et daunorubicine) et de consolidation (cytarabine), pour le traitement de la leucémie aigüe myéloblastique avec mutation du gène FLT3 nouvellement diagnostiquée.

Si la chimiothérapie est cessée, la poursuite du traitement avec la midostaurine est autorisée jusqu'à la fin du cycle. L'autorisation est donnée pour un maximum de deux cycles d'induction et de quatre cycles de consolidation. La midostaurine n'est pas autorisée pour le traitement de maintien de la leucémie aigüe myéloblastique.

À l'intention du public

Rydapt^{MC} est un médicament utilisé pour traiter la leucémie aigüe myéloblastique (LAM), un cancer de la moelle osseuse. La LAM est une maladie grave. Seulement le tiers des patients vivent plus de cinq ans à la suite du diagnostic. Le traitement généralement administré comprend deux phases. La première est l'induction : elle consiste en une chimiothérapie intensive qui a pour but d'éliminer les cellules leucémiques. La deuxième phase est appelée la consolidation. Elle a pour but d'éliminer les cellules leucémiques résiduelles ou de les empêcher de réapparaître. Elle consiste en une chimiothérapie ou une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH), le plus souvent une greffe provenant d'un donneur différent du receveur (allogreffe).

Rydapt^{MC} est un médicament administré par la bouche et destiné aux patients qui présentent une LAM avec mutation FMS-like tyrosine kinase 3 (FLT3) venant d'être diagnostiquée. Ce médicament est administré en combinaison avec la chimiothérapie standard donnée en induction et en consolidation.

En ajout à la chimiothérapie, Rydapt^{MC} permet de réduire les risques de mortalité et de récurrence de

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

22 % chacun. Il n'augmente pas de façon marquée la toxicité lorsqu'associé à la chimiothérapie qui comporte déjà des effets indésirables nombreux et graves. Aucun médicament n'est commercialisé spécifiquement pour les patients qui présentent une LAM avec mutation FLT3. Rydapt^{MC} viendrait combler un besoin de santé jugé important pour les patients présentant cette caractéristique de la maladie.

Le coût de traitement de Rydapt^{MC} est élevé. Toutefois, compte tenu des bénéfices qu'il apporte, le rapport entre son coût et son efficacité (les effets réels sur la durée de vie et la qualité de vie) est favorable. Par ailleurs, l'INESSS estime qu'au cours des trois prochaines années, il entraînerait des dépenses d'environ 3 millions de dollars sur le budget des établissements pour le traitement de 106 patients.

Évaluation

L'appréciation de la valeur thérapeutique a été effectuée par les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) en collaboration avec les membres du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO), composé d'hématologues et oncologues médicaux, de radio-oncologues, de chirurgiens et de pharmaciens spécialisés en oncologie. En ce qui a trait aux autres critères prévus par la loi, les membres du CEPO ont été consultés à propos des hypothèses cliniques intégrées à l'analyse pharmacoéconomique, ainsi qu'au sujet des aspects éthiques et sociétaux, en vue d'une recommandation par le CSEMI.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La midostaurine est un dérivé pharmacologique de la staurosporine de première génération qui inhibe l'activité des tyrosines kinases, dont le FLT3 et le proto-oncogène c-Kit. La midostaurine inhibe la signalisation cellulaire sous-jacente du FLT3, induit l'arrêt du cycle cellulaire et provoque l'apoptose des cellules myéloblastes. L'activité de la midostaurine est observée chez les patients atteints de LAM qui ont la mutation FLT3 ou non.

La midostaurine est indiquée : « en association avec les chimiothérapies d'induction (cytarabine et daunorubicine) et de consolidation (cytarabine) standard pour le traitement des adultes qui ont reçu un diagnostic récent de leucémie aigüe myéloblastique (LAM) avec mutation du gène FLT3 ». Il s'agit de la première évaluation de Rydapt^{MC} par l'INESSS. En vertu de la circulaire concernant les responsabilités des établissements quant à la chimiothérapie contre le cancer (MSSS 2000), l'INESSS évalue la présente demande uniquement pour inscription à la *Liste des médicaments – Établissements*.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

La Société canadienne du cancer estime à 1 320 le nombre de nouveaux cas de leucémie diagnostiqués au Québec en 2017 et que 700 personnes seront décédées des suites de cette maladie. La LAM est le type de leucémie aigüe le plus fréquent chez l'adulte. La mutation du gène FLT3 est une anomalie moléculaire déterminée au moment du diagnostic. Une mutation à ce niveau provoque une réplication anormale et dysfonctionnelle des myéloblastes. Les mutations du gène FLT3 sont divisées en deux sous-

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

types selon leur localisation et sont désignées ITD ou TKD. Le sous-type de mutation FLT3-ITD est présent chez 20 % à 25 % des patients atteints d'une LAM. Ces derniers sont généralement considérés à haut risque de rechute, en particulier en présence d'un ratio allélique élevé. Le sous-type de mutation FLT3-TKD est présent chez 5 % à 7 % des patients. L'effet négatif de la mutation FLT3-TKD sur le pronostic est incertain en raison de données contradictoires au sujet de la survie globale dans les études publiées jusqu'à maintenant.

Le traitement de la LAM avec mutation FLT3 comprend en premier lieu une chimiothérapie d'induction, généralement le régime 7+3 (cytarabine et daunorubicine), afin d'obtenir une rémission complète. Lorsque la réponse obtenue est insatisfaisante, un deuxième cycle de chimiothérapie peut être donné. Par la suite, un traitement de consolidation est commencé. Le traitement peut être une chimiothérapie à haute dose (généralement la cytarabine), donnée jusqu'à un maximum de quatre cycles, ou une GCSH. Aucune thérapie ciblée autre que la midostaurine n'est homologuée au Canada pour le traitement de la LAM avec mutation FLT3.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude RATIFY (Stone 2017) est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

Cette étude est un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de la midostaurine à celles d'un placebo chez des adultes atteints de LAM avec mutation FLT3. Ce traitement est administré en ajout à la chimiothérapie standard pour le traitement d'induction et de consolidation et en monothérapie pour la phase de maintien. La midostaurine était administrée à une dose de 50 mg deux fois par jour des jours 8 à 21 de l'induction et de la consolidation. Le régime de chimiothérapie durant l'induction était le 7+3, soit la cytarabine 200 mg/m²/jour des jours 1 à 7 et la daunorubicine 60 mg/m²/jour des jours 1 à 3). Une réinduction avec ce même régime pouvait être administrée en cas de non-atteinte de la rémission complète. La chimiothérapie de consolidation était le HiDAC (cytarabine 3 g/m²/dose toutes les 12 heures aux jours 1, 3 et 5 d'un cycle de 28 jours) et son administration pouvait être répétée jusqu'à un maximum de 4 cycles. Un traitement de maintien était commencé par la suite avec la midostaurine en monothérapie pendant un an. La GCSH était une option possible au choix de l'investigateur, la midostaurine était alors cessée.

Le paramètre d'évaluation principal est la survie globale. Une stratification était faite en fonction du sous-type et du ratio allélique de la mutation FLT3. Les principaux résultats, sur la population en intention de traiter avec un suivi médian de 59 mois, sont présentés au tableau suivant.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Principaux résultats d'efficacité de l'étude RATIFY (Stone 2017)

Paramètre d'efficacité	Midostaurine (n = 360)	Placebo (n = 357)	RRI (IC95 %), valeur p
Survie médiane globale	74,7 mois	25,6 mois	0,78 (0,63 à 0,96) p = 0,009
Survie médiane sans événement	8,2 mois	3,0 mois	0,78 (0,66 à 0,93) p = 0,002
Survie médiane globale, en excluant les patients n'ayant pas reçu la phase de maintien ^a	■ mois	■ mois	■ (■) p = ■
Pourcentage de patients ayant une RC	58,9 %	53,5%	p = 0,15
Pourcentage de patients ayant reçu une GCSH	59 %	55 %	p = 0,26

GCSH : Greffe de cellules souches hématopoïétiques; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; RC : Rémission complète; RRI : Rapport des risques instantanés.

a Données internes du fabricant, n = 240 (midostaurine) et n = 272 (placebo).

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de l'étude sont les suivants :

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique.
- La validité interne ainsi que la validité externe de l'étude sont jugées adéquates. Les risques de biais de sélection et de détection sont jugés faibles. Le biais d'attrition est toutefois important puisque peu de patients ont complété le traitement initialement prévu et que le nombre de patients ayant cessé le traitement prématurément est différent dans les deux groupes. Un biais de performance est également possible en raison des différences dans le nombre de patients ayant commencé chacune des phases du traitement. Les éléments suivants concernant la validité interne et externe ont été relevés :
 - L'étude inclut un nombre suffisant de sujets, la répartition aléatoire a été réalisée adéquatement et était stratifiée selon des caractéristiques pertinentes.
 - Moins de patients du groupe midostaurine ont reçu une réinduction que dans le groupe placebo (22,5 % contre 28,3 %) et plus de patients ont commencé la phase de maintien (33,3 % contre 23,8 %). Les traitements reçus au moment de la rechute n'ont pas été documentés.
 - Les pourcentages d'abandon de traitement étaient similaires dans les deux groupes.
- Les caractéristiques initiales des patients étaient suffisamment détaillées et les deux groupes étaient très semblables. La population à l'étude est représentative de celle traitée au Québec sauf pour l'âge médian des patients (47,9 ans dans l'étude et 67 ans en général). Un des critères d'inclusion de l'étude était un âge de 18 à 59 ans.
- Le paramètre d'évaluation principal est jugé pertinent. Il peut toutefois être influencé par un facteur confondant qui est la greffe.
- Le placebo est adéquat comme traitement comparateur, car il n'y a pas de traitement ciblé pour la mutation FLT3 homologué par Santé Canada. Le choix du protocole de chimiothérapie 7+3 est approprié comme traitement d'induction. Cependant, la dose de daunorubicine était de 60 mg/m²/jour dans l'étude RATIFY alors qu'elle est habituellement de 90 mg/m²/jour pour les patients de moins de 60 ans. Cette différence entraîne une incertitude sur le bénéfice réel si la dose de daunorubicine administrée est plus élevée.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Les résultats démontrent que l'ajout de la midostaurine à la chimiothérapie prolonge la survie globale et la survie sans événement comparativement au placebo en ajout à la chimiothérapie chez les patients atteints d'une LAM *de novo* avec la mutation FLT3. Moins de patients du groupe midostaurine ont reçu une réinduction que dans le groupe placebo (22,5 % contre 28,3 %) et plus de patients ont commencé la phase de maintien (33,3 % contre 23,8 %). Une nette séparation des courbes de Kaplan-Meier de ces deux paramètres est constatée rapidement après le début du traitement et la diminution du risque de décès de 22 % est jugée importante. Le résultat de survie globale peut être influencé par les traitements reçus en cas de rechute et la GCSH. La courbe de survie qui exclut les patients ayant reçu la midostaurine en maintien est semblable à celle de l'analyse principale. Peu de patients se sont rendus à cette étape du traitement. La phase de maintien a donc peu de poids sur les résultats, ce qui est rassurant étant donné que celle-ci est exclue de l'avis de conformité de Santé Canada. L'étude RATIFY n'inclut pas de patients de 60 ans ou plus; les membres du comité sont toutefois d'avis que les résultats peuvent être extrapolés à la population de 60 ans ou plus, pourvu que leur condition médicale le permette.

Le médicament a démontré un bénéfice sur la survie globale et la survie sans événement pour chacun des sous-types de mutation évalué. Ces analyses sont toutefois exploratoires.

Du point de vue de l'innocuité, seules les toxicités de grade 3, 4 et 5 sont rapportées dans la publication. Le taux est de 92,7 % pour la midostaurine contre 87,8 % dans le groupe placebo ($p = 0,03$). Les effets indésirables les plus courants sont de nature hématologique. Les principales différences entre le groupe midostaurine et le groupe placebo concernent les éruptions cutanées ou la desquamation (14 % contre 8 %, $p = 0,008$) et les nausées (6 % contre 10 %, $p = 0,05$). La toxicité observée est surtout liée à la chimiothérapie d'induction et de consolidation. L'ajout de la midostaurine ne semble pas l'augmenter de façon marquée.

Besoin de santé

Les patients atteints de LAM avec une mutation du gène FLT3 ont un taux de rechutes plus élevé et celles-ci surviennent de façon plus précoce. Ils sont considérés à haut risque de décès prématuré. Il y a donc un besoin de rendre disponibles des traitements pouvant augmenter la survie, bien tolérés, sans répercussions majeures sur la qualité de vie et administrés par une voie d'administration facilitant le traitement ambulatoire de cette maladie.

Les données démontrent que l'ajout de la midostaurine à la chimiothérapie standard procure des bénéfices cliniques substantiels aux patients atteints d'une LAM *de novo* avec la mutation FLT3. En effet, elle permet de prolonger leur survie sans augmenter les effets indésirables du traitement de façon significative et elle s'administre par voie orale. Elle comblerait donc un besoin de santé important chez ces patients.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que la midostaurine satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement d'induction et de consolidation de la LAM avec mutation FLT3 nouvellement diagnostiquée.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Motifs de la position unanime

- Les données de l'étude RATIFY permettent de conclure à un effet soutenu de la midostaurine en ajout à la chimiothérapie d'induction et de consolidation sur la survie globale.
- Les résultats sont convaincants malgré le fait que la phase de maintien est exclue de l'avis de conformité de Santé Canada et que la dose de daunorubicine administrée dans le protocole d'induction est généralement plus élevée que celle utilisée dans l'essai clinique.
- La midostaurine n'augmente pas la toxicité de façon marquée lorsqu'elle est administrée avec la chimiothérapie qui comporte à la base un lourd profil de toxicité.
- La voie orale facilite l'administration de ce médicament dans un contexte ambulatoire.
- La midostaurine pourrait combler un besoin de santé important puisqu'elle procure des bénéfices supplémentaires pour les patients atteints de LAM avec mutation FLT3 lorsqu'elle est administrée en ajout au traitement standard.

JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le prix soumis d'une capsule de 25 mg de midostaurine est de 167,92 \$. À la dose recommandée de 100 mg par jour des jours 8 à 21, le coût d'un cycle s'élève à 9 404 \$. Il s'ajoute à celui des chimiothérapies standards, soit le protocole 7+3 en induction (2 182 \$ par cycle) et l'HiDAC en consolidation (732 \$ par cycle). Ces coûts sont calculés pour une personne d'une surface corporelle de 1,73 m² et les pertes en médicament sont considérées, selon la stabilité des produits.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse non publiée. Elle a pour objectif d'estimer les ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels de la midostaurine en ajout aux chimiothérapies standards, en comparaison à ces dernières seules, chez des patients atteints de la LAM avec une mutation FLT3. Cette analyse :

- repose sur un modèle de survie cloisonnée à cinq états de santé, soit le traitement initial de la maladie, la rémission complète, la maladie récidivante ou réfractaire, la GCSH et le décès;
- utilise un horizon temporel de 15 ans;
- s'appuie principalement sur des données d'efficacité et d'innocuité de l'étude RATIFY. Les données de survie globale sont ajustées pour exclure l'effet du traitement avec la midostaurine en maintenance. Aussi, il est supposé que les patients dont la maladie n'aurait pas récidivé durant l'étude pivot seraient guéris; leur probabilité de décès est documentée à l'aide des données de mortalité de la population en général;
- retient des valeurs d'utilité estimées à partir d'une étude d'arbitrage temporel non publiée, réalisée auprès de la population générale;
- est réalisée selon une perspective sociétale dans laquelle sont considérés les coûts des médicaments, de leur administration et de la prise en charge de leurs effets indésirables, des GCSH, du suivi médical, des traitements subséquents et des soins de fin de vie. De plus, des coûts en pertes de productivité liées au décès, estimés selon la méthode de coût de friction, sont intégrés.

Le fabricant estime que le ratio coût-utilité incrémental s'établit à ■■■ \$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY). Selon les analyses de sensibilité déterministes effectuées, ce ratio pourrait varier de ■■■ \$/QALY gagné à ■■■ \$/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 50 000 \$/QALY gagné est de ■■■ %.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Dans l'ensemble, l'INESSS considère que le modèle pharmacoeconomique est de bonne qualité méthodologique. Toutefois, des éléments susceptibles d'affecter l'estimation du ratio coût-utilité incrémental ont été relevés et les modifications suivantes ont notamment été apportées :

- Taux de rémission complète et de GCSH : Un avantage important non appuyé par les données de l'étude RATIFY est accordé à la midostaurine au regard de ces issues cliniques. Dans son scénario de base, l'INESSS retire ces avantages, mais conserve les gains de survie globale, de survie sans événement et de survie sans la maladie. Cette modification affecte significativement les résultats à la hausse.
- Valeurs d'utilité : Celles considérées pour la GCSH et le traitement initial sont sous-estimées, selon les experts consultés. Des valeurs alternatives ont été jugées plus réalistes. Il est important de noter que ces états de santé sont d'une courte durée comparativement à l'horizon temporel retenu. Ainsi, l'effet de cette modification est mineur.
- Durée d'hospitalisation : Les valeurs utilisées par le fabricant pour les hospitalisations liées aux traitements d'induction et de consolidation sont très faibles. De fait, elles ne tiennent pas compte de la réalité clinique québécoise où un patient sera hospitalisé pour la totalité du traitement d'induction. Ces durées ont donc été revues à la hausse selon des données obtenues de certains centres traitant la LAM.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant la midostaurine, en ajout à la chimiothérapie standard, à la chimiothérapie standard seule pour le traitement de la leucémie aigüe myéloblastique

	Δ AVG	Δ QALY	Δ Coût (\$)	RCUI (\$/QALY gagné)
FABRICANT (perspective sociétale)				
SCÉNARIO DU FABRICANT	■	■	■	■
INESSS				
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES ^a				
1. Perspective MSSS	0,60	0,78	19 293	24 633
2. Taux de rémission complète	0,60	0,53	24 429	45 749
3. Taux de GCSH	0,60	0,67	16 804	25 076
4. Valeurs d'utilité	0,60	0,79	18 514	23 475
5. Durée d'hospitalisation	0,60	0,78	17 969	22 942
SCÉNARIO DE BASE				
1+2+3+4+5	0,60	0,42	25 264	59 451
BORNE INFÉRIEURE				
1+4+5	0,60	0,79	18 748	23 771
BORNE SUPÉRIEURE				
1+2 ^b +3+4 ^c +5	0,60	0,35	31 878	90 509
ANALYSES DE SENSIBILITÉS PROBABILISTES	La probabilité est de : 37 % que le ratio soit \leq à 50 000 \$/QALY gagné et de 85 % qu'il soit \leq à 100 000 \$/QALY gagné			

Δ AVG : Différence d'années de vie gagnées; Δ Coût : Différence de coût; Δ QALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; GCSH : Greffe de cellules souches hématopoïétiques; MSSS : Système public de soins de santé et de services sociaux; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental.

a D'autres modifications, de moindre importance, ont été apportées au scénario de base du fabricant.

b Pour l'analyse de sensibilité, l'INESSS explore un scénario conservateur ne considérant pas de gain de survie sans la maladie chez les patients ayant une rémission complète.

c Les valeurs d'utilité du fabricant sont utilisées pour l'ensemble des états de santé.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le ratio coût-utilité différentiel le plus vraisemblable de l'ajout de la midostaurine à la chimiothérapie standard est de 59 451 \$/QALY gagné, ce qui est jugé efficient. Des analyses de sensibilité déterministes ont été effectuées et elles ont généré des ratios variant de 23 771 \$/QALY gagné à 90 509 \$/QALY gagné. Par ailleurs la probabilité que le ratio soit inférieur ou égal à 50 000 \$/QALY gagné ou 100 000 \$/QALY gagné est de 37 % et de 85 %, respectivement.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

La mutation FLT3 est recherchée au moment du diagnostic chez la plupart des patients au Québec puisqu'elle a une valeur pronostique et qu'elle guide le clinicien sur le type de consolidation approprié. Un court délai dans l'obtention du résultat de l'analyse de la mutation FLT3 est primordial pour un usage optimal de la midostaurine afin que ce médicament puisse être commencé au jour 8 de l'induction, comme dans l'étude RATIFY. Le bénéfice serait hautement incertain advenant le cas où la molécule était commencée plus tard dans le cycle d'induction ou au moment de la consolidation. L'accessibilité à cette analyse et la rapidité d'obtention du résultat sont donc nécessaires.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

L'ajout de ce médicament à la chimiothérapie d'induction et de consolidation a des répercussions limitées sur les ressources déjà investies dans le suivi et le traitement de ces patients. En effet, il est peu probable qu'il y ait une augmentation du nombre de jours d'hospitalisation et des ressources professionnelles hospitalières ou en clinique externe. Des électrocardiogrammes (ECG) supplémentaires pourraient être demandés à quelques reprises en cours de traitement puisqu'un risque d'augmentation de l'intervalle QT existe avec ce médicament.

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant présente une analyse d'impact budgétaire visant le remboursement de la midostaurine en ajout à une chimiothérapie d'induction et de consolidation pour le traitement des patients atteints d'une LAM avec mutation FLT3. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

PARAMÈTRES	FABRICANT	INESSS
Population admissible au traitement		
Incidence de la LAM	0,0034 %	0,0034 %
Nombre de nouveaux cas de LAM au Québec	■	285
Proportion de personnes admissibles à une chimiothérapie	■ %	60 %
Proportion de patients évalués pour une mutation FLT3	■ %	100 %
Prévalence de la mutation FLT3	■ %	28 %
Nombre de personnes à traiter (3 ans)	■, ■ et ■	48, 49 et 49
Marché et traitements comparateurs		
Parts de marché de la midostaurine (3 ans)	■ %, ■ % et ■ %	63 %, 73 % et 82 %
Coût des traitements		
Surface corporelle moyenne	■ m ²	1,73 m ²
Prise en charge de la midostaurine par les établissements	Induction : ■ % Consolidation : ■ %	Induction : 100 % Consolidation : 100 %
Durée moyenne de traitement	Induction : ■ cycle Consolidation : ■ cycle	Induction : 1,1 cycle Consolidation : 1,9 cycle
Dose de daunorubicine	60 mg/m ²	90 mg/m ²

LAM : leucémie aigüe myéloblastique.

Selon le fabricant, pour permettre le traitement de ■ patients, des impacts budgétaires nets sur trois ans de ■ \$ et ■ \$ sont estimés sur le budget des établissements et celui de la RAMQ, respectivement.

Dans l'ensemble, l'INESSS est d'avis que la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, certains paramètres ont été modifiés, notamment :

- Proportion de personnes admissibles à une chimiothérapie : Les cliniciens consultés considèrent qu'environ 60 % des patients seraient admissibles. Ainsi, cette proportion a été réduite, ce qui diminue les coûts.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- Prise en charge de la midostaurine par les établissements : Le fabricant suppose que ■ % des patients recevraient un traitement de consolidation en établissement; le régime général d'assurance médicaments assumerait ainsi les coûts de traitement pour ■ % des patients. Or, selon la circulaire concernant les responsabilités des établissements en regard de la chimiothérapie contre le cancer (MSSS 2000), l'ensemble des traitements devrait être pris en charge par les établissements.

Concernant la prévalence de la mutation FLT3, la documentation scientifique rapporte des prévalences variant sensiblement, de 24 % (Schnittger 2002) à 35 % (Stirewalt 2003). Ce paramètre a été testé en analyse de sensibilité.

Impacts budgétaires de l'inscription de Rydapt^{MC} à la *Liste de médicaments - Établissements* pour le traitement de la leucémie aigüe myéloblastique avec une mutation du gène FLT3 (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements ^a	971 261 \$	1 134 012 \$	1 283 536 \$	3 388 809 \$
Nombre de patients	30	36	40	106
IMPACT NET				
Établissements	852 570 \$	995 432 \$	1 126 684 \$	2 974 686 \$
Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles ^b			2 549 731 \$
	Pour 3 ans, coûts les plus élevés ^c			3 718 358 \$

a Les estimations regroupent le coût de la midostaurine et de la chimiothérapie standard. Lorsque seule la midostaurine est considérée, l'impact budgétaire brut sur 3 ans est de 2 984 987 \$.

b Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une prévalence inférieure de la mutation FLT3 (24 %).

c Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une prévalence supérieure de la mutation FLT3 (35 %).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels de 3 M\$ pourraient s'ajouter au budget des établissements au cours des trois premières années suivant l'inscription de la midostaurine. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 106 patients seraient traités au cours de ces années.

Coût d'opportunité lié à l'inscription et exemples économiques

L'inscription de la midostaurine, dont le coût de traitement individuel est élevé, représente un coût d'opportunité annuel moyen pour le système de santé québécois estimé à 1 M\$ pour le traitement de 35 personnes. Afin de mettre en perspective ces coûts et ce qu'ils représentent, voici quelques exemples comparatifs de coûts en soins de santé. Dans un contexte de ressources limitées, ce coût d'opportunité pourrait représenter des sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer afin de permettre l'inscription du médicament. Les établissements ont l'obligation d'atteindre l'équilibre budgétaire. L'ajout de nouveaux médicaments à la *Liste des médicaments – Établissements* leur impose un fardeau économique qui devient de plus en plus difficile à gérer.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Coût d'opportunité lié à l'inscription de la midostaurine – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 991 562 \$

Comparaison		
Coûts en médicaments		
Traitement de la leucémie aigüe myéloblastique avec une mutation du gène FLT3	28 330 \$ en coût additionnel moyen par patient	35 patients
Coûts en soins de santé		
Équivalent en nombre d'heures pour des soins infirmiers à domicile	69 \$/heure	14 370 heures
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	61 418 \$/place	16 places
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	68 000 \$/lit	15 lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	228 \$/jour	4 349 jours

Perspective du patient

Les éléments mentionnés dans la perspective du patient proviennent d'une lettre reçue d'une association de patients au cours de l'évaluation et qui présente les résultats d'un sondage auprès de ses membres atteints de LAM et des proches aidants.

La LAM est une maladie à pronostic sombre. Les patients rapportent que la maladie et ses traitements intensifs entraînent notamment des faiblesses, de la fatigue, des infections à répétition, de la douleur, de la fièvre et des saignements. La LAM provoque un changement radical dès le diagnostic dans le quotidien des patients puisque ceux-ci doivent être hospitalisés dans un premier temps et commencer rapidement une chimiothérapie intensive dont le profil de toxicité est élevé. Cette situation a des répercussions majeures sur les relations familiales et sociales. De plus, certains patients et leurs proches aidants peuvent subir des pertes salariales importantes. Des dépenses supplémentaires engendrées par les déplacements pour les traitements ou l'achat de médicaments sont également à prévoir. Les patients témoignent des conséquences sur les habitudes alimentaires, l'intimité, le fonctionnement physique et la routine que la maladie occasionne.

Par conséquent, il existe un besoin pour de nouvelles thérapies efficaces et sécuritaires. L'administration par voie orale facilite la prise de ce médicament en permettant son administration à domicile durant la consolidation; cela permet aux patients de passer plus de temps à la maison et avec leurs proches. La midostaurine correspond donc au besoin thérapeutique recherché.

Perspective du clinicien

Actuellement, il n'existe aucune thérapie ciblant la mutation FLT3 pour les patients atteints de LAM. Les changements apportés dans le raffinement du diagnostic et de la thérapie médicamenteuse au fil des années ont eu un impact limité sur l'amélioration de la survie des patients.

La midostaurine représente la première option de thérapie ciblée pour cette mutation qui confère un mauvais pronostic à la maladie. Elle s'ajoute à la chimiothérapie standard déjà administrée et procure un avantage sur la survie globale, la survie sans événement et la survie sans maladie, sans augmentation majeure de la toxicité. Ce résultat est important, d'autant plus qu'il n'est pas lié à un taux de rémission

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

complète ou de greffe supérieur dans le groupe midostaurine. L'analyse de sous-groupes a démontré que les patients répondent, peu importe le sous-type de mutation (IDT et TDK) et le ratio allélique exprimé (pour le sous-type IDT). Il est à noter que la midostaurine ne vise pas à remplacer la greffe de cellules souches comme thérapie de consolidation.

L'absence de remboursement d'un médicament dont la valeur thérapeutique est reconnue place les cliniciens dans une position difficile des points de vue juridique, éthique et déontologique. L'évolution de ces concepts conduit en effet à conclure que le respect des principes du consentement éclairé oblige le médecin à divulguer à son patient les diverses options de traitement appropriées. Les médecins estiment qu'ils ne satisferaient pas les exigences d'un consentement éclairé s'ils ne dévoilaient pas l'existence d'une option qui n'est pas inscrite à la *Liste des médicaments – Établissements*. Le médecin doit donc exposer les motifs de la décision ministérielle.

Perspective du citoyen

Actuellement, l'analyse de la perspective citoyenne est difficile à mener, car il n'existe pas d'écrits scientifiques ou éthiques propres à chaque médicament. Il faut donc aborder les évaluations en opérant une remontée vers des thèmes plus généraux, par exemple : un allongement modeste de la vie à un coût potentiellement très élevé, l'attitude souhaitable devant des données de qualité modeste quand nous savons pertinemment qu'il serait illusoire d'espérer la publication de données de meilleure qualité, la difficulté de comparer le traitement des maladies chroniques avec celui des maladies aiguës.

Mais encore faudrait-il clarifier le sens même de l'exercice. Qu'entend-on exactement par « perspective citoyenne »? Il nous semble que ce concept devient plus clair lorsqu'on le met en parallèle avec la « perspective patient ». Celle-ci vise à donner voix aux patients et à leurs proches, à permettre la prise en compte d'éléments expérientiels qui ne peuvent être saisis par les sources classiques. Elle favorise également la prise en compte de connaissances d'un type autre que scientifique. Bien que le citoyen ait fait l'expérience de la maladie, il adopte une perspective plus distanciée, mais toujours empathique. La perspective citoyenne exige de considérer la santé parmi un ensemble de biens fondamentaux que l'État doit promouvoir. Le regard citoyen est d'une ampleur plus grande que celui du contribuable; ce dernier se préoccupe de l'impact de la fiscalité, alors que le premier se préoccupe du bien de l'ensemble des citoyens et des arbitrages nécessaires pour la réalisation des biens fondamentaux que sont la santé, l'éducation, le développement durable, la culture, etc. La préoccupation de l'équité domine le regard citoyen, qui est enfin particulièrement attentif aux mesures rendant possible le débat démocratique : participation des concernés, diffusion de l'information, régulation des conflits d'intérêts. Ajoutons un élément paradoxal : le regard citoyen perçoit la diversité des conceptions du monde, des valeurs et des représentations de la vie bonne. Il favorise un vivre-ensemble qui assume la diversité.

C'est dans cette perspective que l'INESSS a pris en considération des éléments issus d'une recension ciblée des écrits sur le concept de justice distributive, de même que sur différents éléments issus d'une analyse ciblée des médias et des médias sociaux concernant les traitements en oncologie ainsi qu'à la question de l'accès aux soins de santé. Il s'agit d'une démarche préliminaire qui doit être abordée de façon critique et en tenant compte de ses limites méthodologiques. La perspective citoyenne n'est pas le simple reflet des valeurs et jugements ambiants. Bien que l'exercice soit périlleux, faute de pouvoir réunir des citoyens et de mettre en place les conditions idéales d'une délibération en termes de

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

représentation et d'information, ce point de vue doit être construit de façon critique en imaginant quel serait le point de vue d'un citoyen soucieux du bien commun, indépendant et informé.

Le Québec s'est doté d'un système public de soins de santé, car la santé est considérée comme une valeur importante. De plus, les Québécois adhèrent à un idéal de solidarité qui les motive à assumer collectivement les risques liés à la santé. Le citoyen adhère à l'objectif d'un « accès équitable et raisonnable aux soins de santé » que le législateur a inscrit dans la législation. Cependant, cet « accès raisonnable » exige la prise en compte des ressources disponibles, il y va de la pérennité du système. Les coûts d'opportunité sont des paramètres incontournables. Par ailleurs, l'« équitable » impose, en outre, la recherche de la juste proportion des ressources en fonction de la morbidité et de la mortalité associées à des problèmes de santé.

L'INESSS estime qu'il est crucial, lorsqu'il évalue l'opportunité d'inscrire un médicament dans la perspective du citoyen, d'apprécier le coût d'opportunité d'une nouvelle stratégie thérapeutique et le bienfait clinique qu'il peut procurer; et de mettre en évidence les renoncements que tout choix implique, donc les gains en santé qui pourraient être atteints avec la même somme dans d'autres maladies. Il ne lui appartient pas de procéder à l'analyse pour d'autres domaines; néanmoins, l'INESSS, en valorisant la perspective citoyenne, met en évidence le fait que le décideur public ne peut échapper à l'exercice risqué, mais inévitable de pondérer le gain en santé obtenu avec une nouvelle thérapie à ce qui pourrait être créé dans d'autres situations. La transparence des processus, des informations, des jugements quant à la qualité et la disponibilité de l'information pavent la voie au respect de décisions reposant souvent sur des données comportant de nombreuses incertitudes et qui doivent pourtant servir à trancher dans les domaines les plus sensibles : la vie, la mort, la souffrance.

L'INESSS est d'avis qu'aux yeux d'un citoyen, il serait raisonnable de convenir que la midostaurine représente une option thérapeutique qui peut être jugée importante, puisqu'elle permet d'améliorer la survie globale chez certains patients atteints de LAM avec mutation FLT3.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'inscrire la midostaurine sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement des patients atteints de la LAM avec mutation FLT3.

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

Motifs de la position unanime

- Les données de l'étude RATIFY permettent de conclure à un effet soutenu de la midostaurine en ajout à la chimiothérapie d'induction et de consolidation sur la survie globale.
- L'ajout de la midostaurine à la chimiothérapie standard n'augmente pas de façon marquée la toxicité.
- La voie orale facilite l'administration de ce médicament dans un contexte ambulatoire.
- La midostaurine pourrait combler un besoin de santé important puisqu'elle procure des

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

bénéfices supplémentaires pour les patients atteints de LAM avec mutation FLT3 lorsqu'elle est administrée en ajout au traitement standard.

- Comparativement aux chimiothérapies standards d'induction et de consolidation, le ratio coût-utilité différentiel de l'ajout de la midostaurine à ces dernières est estimé à 59 451 \$/QALY gagné. Ce traitement est donc jugé efficient.
- Des coûts d'environ 3 M\$ pourraient s'ajouter au budget des établissements au cours des trois premières années suivant l'inscription de la midostaurine.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Chaque réduction de 1 % du prix de la midostaurine diminue le ratio coût-utilité incrémental, estimé par l'INESSS, de 640 \$/QALY gagné. Pour chaque diminution de 1 % de son prix, l'impact budgétaire net sur 3 ans pour le système de santé est réduit de 29 850 \$.
- Si le médicament est inscrit sur la Liste des médicaments – Établissements, il serait essentiel d'obtenir le résultat de cette mutation pour tous les patients possiblement admissibles à cette thérapie, peu importe leur provenance géographique, et cela dans un court délai, car la midostaurine doit être commencée le jour 8 de la chimiothérapie d'induction.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Brandwein JM, Zhu N, Kumar R, et coll.** Treatment of older patients with acute myeloid leukemia (AML): revised canadian consensus guidelines. *Am J Blood Res* 2017;7(4):30-40.
- **Comité consultatif de la Société canadienne du cancer.** Statistiques canadiennes sur le cancer, 2017. Toronto (Ontario): Société canadienne du cancer; 2017. [En ligne. Page consultée le 24 janvier 2018]: <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-101/canadian-cancer-statistics-publication/?region=on>.
- **Döhner H, Estey E, Grimwade D et coll.** Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017;129(4):424-47.
- **Luskin MR, DeAngelo DJ.** Midostaurin/PKC412 for the treatment of newly diagnosed FLT3 mutation-positive acute myeloid leukemia. *Expert Rev Hematol* 2017;10(12):1033-45.
- **Ministère de la Santé et des Services sociaux.** Responsabilité des établissements en regard de la chimiothérapie contre le cancer, suite à l'entrée en vigueur du régime général d'assurance médicaments. Normes et pratiques de gestion, tome II, circulaire 2000-028, 26 juin 2000. [En ligne. Page consultée le 24 janvier 2018]: [http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/document/d26ngest.nsf/3f4763bf7e3c23a78525660f00727c27/d6da7cdf54a465cf8525690a006f1db2/\\$FILE/2000-028_Circulaire%20\(2000-06-26\).pdf](http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/document/d26ngest.nsf/3f4763bf7e3c23a78525660f00727c27/d6da7cdf54a465cf8525690a006f1db2/$FILE/2000-028_Circulaire%20(2000-06-26).pdf)
- **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** NCCN clinical practice guidelines in oncology. Acute Myeloid Leukemia. Version 3.6 juin 2017.
- **Schnittger S, Schoch C, Dugas M et coll.** Analysis of FLT3 length mutations in 1003 patients with acute myeloid leukemia: correlation to cytogenetics, FAB subtype, and prognosis in the AMLCG study and usefulness as a marker for the detection of minimal residual disease. *Blood* 2002;100(1):59-66.
- **Stirewalt DL, Radich JP.** The role of FLT3 in haematopoietic malignancies. *Nat Rev Cancer* 2003;3(9):650-65.
- **Stone R, Mandrekar S, Sanford B, et coll.** Midostaurin plus chemotherapy for acute myeloid leukemia with a FLT3 mutation. *N Engl J Med* 2017;377(5):454-64.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).