AYVAKYT[MC]

Mastocytose systémique avancée

Avis transmis au ministre | Décembre 2024

Marque de commerce :
Ayvakyt

Dénomination commune :
Avapritinib

Fabricant :
Medison

Forme :
- Comprimé

Teneurs :
- 25 mg
- 50 mg
- 100 mg
- 200 mg

Recommandation	Inscription – Sous conditions

Inscription de Ayvakyt[MC] pour le traitement de la mastocytose systémique avancée, en tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, si les conditions décrites ci-dessous sont respectées.

Indication évaluée

Pour le traitement des adultes atteints de mastocytose systémique avancée (MSAv). La MSAv inclut la mastocytose systémique agressive (MSA), la mastocytose systémique associée à un néoplasme hématologique (MS-ANH) et la leucémie mastocytaire (LM).

Listes des médicaments concernées

- *Liste des médicaments* du régime général d'assurance médicaments
- *Liste des médicaments – Établissements*

Conditions

- Médicament d'exception
- Atténuation du fardeau économique

Indication reconnue pour le paiement

♦ pour le traitement de la mastocytose systémique avancée, laquelle comprend la mastocytose systémique agressive, la mastocytose systémique associée à un néoplasme hématologique et la leucémie mastocytaire, chez les adultes :

- ayant une numération plaquettaire d'au moins 50 x 10^9/l;
  et
- présentant des trouvailles C évaluables;
  et
- dont le statut de performance sur l'ECOG est de 0 à 3.

La durée maximale de chaque autorisation est de 12 mois.
Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le prescripteur doit fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique.

Les autorisations concernant l'avapritinib sont données à raison de 1 dose quotidienne maximale de 200 mg.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

PRINCIPAUX CONSTATS ET INCERTITUDES – ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, ainsi que des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur la valeur thérapeutique, de même qu'à celle portant sur l'ensemble des aspects prévus par la loi :

Valeur thérapeutique

Contexte de la maladie

- La mastocytose systémique avancée (MSAv) est une maladie rare composée de 3 sous-types : la mastocytose systémique agressive (MSA), la mastocytose systémique associée à une néoplasie hématologique (MS-ANH) et la leucémie mastocytaire (LM). Elle est associée à un pronostic sombre, avec une survie allant de quelques mois à quelques années selon le sous-type de la maladie et la présence ou non de divers facteurs de mauvais pronostic.
- Les manifestations cliniques sont multisystémiques; elles comprennent des réactions d'anaphylaxie, des troubles digestifs, des symptômes neuropsychiatriques et musculosquelettiques, des atteintes hépatiques, de l'ostéoporose, de l'anémie, de l'éosinophilie, des lymphadénopathies et la splénomégalie.
- La qualité de vie des personnes atteintes de MSAv est significativement altérée. La littérature rapporte que la sévérité et le caractère imprévisible des symptômes limitent les activités et la capacité à travailler, en plus de mener à un isolement social et à un sentiment de vulnérabilité.
- L'hétérogénéité de la maladie, la complexité des critères diagnostiques et la nature diffuse des symptômes compliquent et retardent le diagnostic.
- Aucun standard de traitement n'est établi pour la prise en charge de la MSAv au Québec. Les options actuellement utilisées, tels la midostaurine (Rydapt[MC]), la cladribine (Mavenclad[MC]), le peginterféron alpha-2a (Pegasys[MC]) et l'imatinib, n'ont pas fait l'objet d'une évaluation par l'INESSS pour cette indication. La midostaurine présente une indication reconnue par Santé Canada, notamment pour le traitement de la MSAv, et est, selon les cliniciens consultés, le traitement le plus fréquemment utilisé, bien que son efficacité soit incertaine et que son profil d'innocuité digestif soit défavorable. La cladribine, le peginterféron alpha-2a et l'imatinib ciblent une présentation particulière et peu courante de la maladie, et sont associés à des effets indésirables importants, ce qui limite leur utilisation en pratique. L'imatinib est notamment indiqué pour le traitement de la MSA et de la MS-NHA lorsque la mutation D816V n'est pas détectée, alors que la cladribine et le peginterféron alpha-2a ne sont pas indiqués pour le traitement de la MSAv.

Besoin de santé

- Il existe un important besoin d'options de traitement bien tolérées, atténuant les symptômes de la maladie, améliorant la qualité de vie et prolongeant la vie des patients atteints de MSAv.

Analyse des données

- L'efficacité et l'innocuité de l'avapritinib reposent principalement sur l'étude PATHFINDER, essai de faible niveau de preuve (phase II, non comparatif, devis ouvert) comportant des limites méthodologiques. L'absence de comparateur restreint grandement l'appréciation de l'ampleur de l'effet du traitement.
- Le paramètre d'évaluation principal, le taux de réponse global (TRG), ne permet que de témoigner d'une activité biologique et non de l'efficacité clinique du médicament. Les paramètres d'évaluation secondaires, dont la durée de la réponse (DDR), les divers marqueurs de sévérité de la maladie, la survie sans progression (SSP), la survie globale (SG) et la qualité de vie sont cliniquement pertinents.
- Les résultats obtenus après un suivi médian de 38 mois indiquent un TRG de 73 %. Une réponse similaire est observée dans tous les sous-types de la maladie et autant chez les patients n'ayant jamais reçu de traitement pour la

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

MSAv que chez ceux en ayant déjà reçu. Des réponses complètes et des réponses complètes avec récupération hématologique partielle, associées notamment à une normalisation des trouvailles C présentes au départ, ont été atteintes chez 16 % et 13 % des patients, respectivement. Après un suivi médian de 38 mois, la durée médiane de la réponse n'est pas atteinte.

- Après un suivi médian de 38 mois, la SSP médiane chez les patients ayant amorcé l'avapritinib à 200 mg par jour est de [redacted] mois et la SG médiane n'est pas atteinte. La SG estimée à 36 mois est de 75 %.
- Par rapport à la condition initiale, l'avapritinib semble atténuer les symptômes et la sévérité de la maladie, et améliorer la qualité de vie des personnes atteintes de MSAv.
- Une majorité de patients (63,8 %) ont présenté 1 effet indésirable de grade ≥ 3 lié au traitement, dont les plus fréquents ont été les cytopénies. Une majorité de patients a subi des réductions de dose ou des interruptions temporaires de traitement en raison d'effets indésirables liés au traitement, alors que 14 % des patients ont dû cesser la thérapie en raison d'un effet indésirable lié au traitement. En cours d'étude, il y a eu 1 événement de saignement intracrânien chez 4 patients (3,7 %), tous présentant au moins 1 facteur de risque de cet événement. Des 24 décès survenus en cours d'étude, aucun n'a été lié au traitement, selon les investigateurs.
- Les cliniciens consultés estiment que les résultats obtenus avec l'avapritinib sont cliniquement significatifs. Malgré l'absence de comparateur, ils précisent que ces résultats sont supérieurs à ceux pouvant être obtenus avec les traitements actuellement utilisés en pratique. Considérant la proportion de patients en vie à 36 mois, ils estiment raisonnable de croire que l'avapritinib améliore le pronostic des patients atteints de MSAv, par rapport à l'évolution naturelle de la maladie.
- Les cliniciens consultés rapportent que les effets indésirables de l'avapritinib sont importants et qu'une attention devra être portée au risque de saignements intracrâniens et de troubles neurocognitifs, mais qu'ils doivent être balancés avec la sévérité des symptômes de la maladie. Ils s'entendent pour dire que les suivis étroits et les ajustements de doses recommandés permettent de mitiger les effets indésirables.

Justesse du prix et rapport entre le coût et l'efficacité

- Le coût d'acquisition de l'avapritinib est d'environ 37 614 $ par période de 28 jours. Il est inférieur à celui de la midostaurine (38 752 $), mais supérieur à celui de l'imatinib, de la cladribine et du peginterféron alpha-2a, pour la même période (583, 4 759 et 1 664 $, respectivement).
- Considérant l'absence de standard de soins au Québec pour le traitement de la MSAv et que les traitements actuellement utilisés ciblent une très faible proportion de patients ou présentent une efficacité incertaine, l'INESSS juge qu'il aurait été pertinent de réaliser une analyse d'efficience par rapport à l'absence de traitement. Toutefois, cette comparaison n'a pas été incluse dans l'analyse du fabricant et l'INESSS ne peut donc pas évaluer l'efficience de l'avapritinib pour cette indication.
- L'efficience de l'avapritinib comparativement aux meilleurs traitements disponibles (sauf la midostaurine) n'a pas été évaluée par l'INESSS, et ce, indépendamment de l'intention de traitement puisque les traitements inclus dans les analyses soumises sont peu utilisés et que cette dernière repose sur des données comparatives indirectes empreintes d'incertitudes importantes.
- Des scénarios exploratoires ont été réalisés pour évaluer l'efficience de l'avapritinib comparativement à la midostaurine, bien qu'il n'ait pas fait l'objet d'une évaluation par l'Institut puisqu'il est le traitement le plus utilisé dans la pratique clinique au Québec, selon les cliniciens consultés. Dans les scénarios réalisés, les ratios coût-utilité incrémentaux (RCUI) moyens obtenus varient de 334 751 à 794 781 $ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (AVAQ gagnée). Selon les différents scénarios, des baisses de prix d'au moins 55 à 71 % et 46 à 65 % doivent être appliquées à l'avapritinib pour atteindre un RCUI de 50 000 et 100 000 $/AVAQ gagnée, respectivement.
- Rappelons que la midostaurine n'a jamais fait l'objet d'une évaluation par l'INESSS pour cette indication et que son efficience n'a donc pas été évaluée. Toutefois, ce traitement a été évalué par l'Agence des médicaments du Canada (CDA-AMC) et il a été jugé inefficient par rapport aux traitements standards, soit la cladribine, la cytarabine, l'interféron et l'hydroxyurée (RCUI de 1 056 688 $/AVAQ gagné).

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

Conséquences sur la santé de la population et sur le système de santé et des services sociaux de l'inscription du médicament sur la liste

- Des coûts d'environ 12,2 M$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ au cours des 3 premières années suivant l'inscription de l'avapritinib pour le traitement de la MSAv. Ces estimations reposent sur l'hypothèse selon laquelle 17 patients seraient traités au cours de ces années. Notons que certains traitements peuvent être accessibles dans le cadre des mesures exceptionnelles de remboursement. En considérant ces coûts qui sont déjà engendrés, les dépenses additionnelles attendues seraient plutôt de 7,1 M$ pour le même nombre de patients.

Délibération du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès sur la valeur thérapeutique et l'ensemble des aspects prévus par la loi

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, les membres du Comité ayant exercé leur droit de vote sont majoritairement d'avis d'inscrire Ayvakyt[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de la mastocytose systémique avancée (MSAv).

Appréciation de la valeur thérapeutique

Les membres du Comité reconnaissent majoritairement la valeur thérapeutique de l'avapritinib pour le traitement de la MSAv. L'appréciation de la valeur thérapeutique repose sur les arguments suivants :

- Les membres sont sensibles à la morbidité et au sombre pronostic associé à la MSAv, particulièrement dans le contexte où aucun standard de soins n'est établi et où les traitements utilisés en pratique ciblent une faible proportion de patients ou présentent une efficacité incertaine, en plus d'induire des effets indésirables considérables. Ils reconnaissent qu'il existe un important besoin de santé pour un traitement qui serait bien toléré, et qui atténuerait les symptômes de la maladie, améliorerait la qualité de vie et prolongerait la vie des patients atteints de MSAv.
- Les membres soulignent la faible qualité des données évaluées. Bien que l'appréciation de l'efficacité de l'avapritinib soit limitée par le devis non comparatif de l'étude PATHFINDER, la majorité des membres estiment que les résultats d'efficacité, dont le taux de réponse élevé, l'amélioration des marqueurs de la sévérité de la maladie et la proportion de patients en vie à 36 mois, sont intéressants. En s'appuyant notamment sur les propos des cliniciens, lesquels rapportent que les résultats d'efficacité obtenus avec l'avapritinib dans l'étude PATHFINDER sont supérieurs à ceux attendus avec les traitements actuellement utilisés, ils jugent que l'avapritinib pourrait représenter une option de traitement efficace pour les patients atteints de MSAv. Toutefois, considérant l'hétérogénéité importante du pronostic des personnes atteintes de MSAv en fonction du sous-type de la maladie et des facteurs de mauvais pronostic présents, certains membres évoquent une incapacité à évaluer l'effet de l'avapritinib sur la survie globale.
- Les membres sont préoccupés par les effets indésirables associés à l'avapritinib, notamment les cytopénies et les saignements intracrâniens, lesquels requièrent des suivis étroits par les cliniciens. Néanmoins, ils reconnaissent que les effets indésirables peuvent être mitigés par des ajustements posologiques et des interruptions temporaires de traitement.
- Malgré la faible qualité des données et le profil d'innocuité non négligeable de l'avapritinib, la majorité des membres estiment raisonnable de permettre l'accès à l'avapritinib, considérant l'ampleur du besoin de santé. Ils rapportent que la décision d'entreprendre un traitement par l'avapritinib devrait relever d'une discussion entre le médecin et son patient, selon la condition et les préférences de chaque patient.
- La majorité des membres est d'avis que l'avapritinib pourrait combler au moins partiellement le besoin de santé.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

Appréciation des autres aspects prévus par la loi

- Les membres reconnaissent que l'efficience de l'avapritinib par rapport à la midostaurine ne peut être mesurée adéquatement en raison de l'incertitude entourant les données comparatives indirectes soumises, qui, par conséquent, suscitent une incertitude sur l'ampleur de l'effet et sur la durée réelle de traitement par l'avapritinib. À la lumière des analyses économiques exploratoires effectuées, les membres estiment que l'avapritinib ne constitue pas une option de traitement efficiente à ce prix de vente garanti, d'autant moins en considérant que l'efficience de l'avapritinib par rapport à la midostaurine est inconnue, puisque ce dernier n'a jamais été évalué par l'Institut. Les membres mentionnent également que le coût par patient est élevé pour des bénéfices incertains.
- Les membres mentionnent toutefois qu'il aurait été intéressant d'apprécier les résultats d'une analyse par rapport à l'absence de traitement. En effet, ils mentionnent qu'il n'est pas exclu que les ratios coût-utilité incrémentaux (RCUI) moyens obtenus soient plus élevés dans un tel contexte.
- Les membres sont préoccupés par l'incidence budgétaire importante associée à l'inscription de l'avapritinib, d'autant plus que celle-ci est supposée pour un faible nombre de patients traités.
- Somme toute, ce rapport défavorable entre le coût et l'efficacité, combiné à l'importante incidence budgétaire, justifie une atténuation du fardeau économique comme condition d'inscription.

Conclusion basée sur la prise en compte de l'ensemble des aspects

Étant donné l'importance du besoin de santé, que l'avapritinib semble procurer des bénéfices cliniques sur différents aspects de la maladie, et compte tenu des analyses économiques, les membres jugent majoritairement que le remboursement de l'avapritinib pour le traitement de la MSAv constituerait une décision responsable, juste et équitable si son utilisation était encadrée par une indication de paiement et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

Recommandation au ministre

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

ÉVALUATION

L'INESSS appuie ses recommandations sur les propositions du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès (CDP – Remboursement et accès). Ce comité est formé principalement de médecins, de pharmaciens, d'un infirmier praticien, d'experts en pharmacologie et en économie de la santé, d'un physicien, d'un gestionnaire du réseau, d'éthiciens et de citoyens. Il a pour mandat d'évaluer chaque médicament suivant les 5 aspects prévus par la Loi sur l'INESSS. Ces aspects sont la valeur thérapeutique, la justesse du prix, le rapport entre le coût et l'efficacité du médicament et les conséquences, sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé, de l'inscription du médicament sur la liste. Si la valeur thérapeutique n'est pas reconnue, l'INESSS n'évalue pas les autres aspects. L'appréciation globale de la valeur tient compte des résultats obtenus grâce à diverses approches scientifiques et méthodologiques, telles la documentation scientifique, l'expérience et l'expertise des professionnels de la santé et d'autres cliniciens, ainsi que l'expérience vécue des patients ou de leurs proches aidants. Dans les présents travaux, un comité consultatif constitué d'hémato-oncologues et d'un médecin spécialisé en immunologie et allergie, dont la pratique est axée notamment sur le traitement de la mastocytose systémique avancée, a été mis en place. Les membres de ce comité ont participé à l'appréciation des données afin de les contextualiser dans la pratique québécoise, et fait part de leurs savoirs expérientiels pour soutenir l'évaluation du produit par l'équipe-projet et le CDP – Remboursement et accès.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

Description du médicament

L'avapritinib est un inhibiteur de la tyrosine kinase qui cible des variants pathogènes des gènes *KIT* et *PDGFRA*. L'activation constitutive des récepteurs tyrosine kinases KIT et PDGFRA engendrée par certaines mutations délétères est impliquée dans la pathogenèse de certaines tumeurs malignes et maladies hématologiques rares. Par conséquent, en se liant à ces récepteurs mutants, l'avapritinib empêche leur autophosphorylation, ce qui contribue notamment à réduire la prolifération de mastocytes anormaux.

L'avapritinib s'administre par voie orale et est indiqué pour le traitement des adultes atteints de mastocytose systémique avancée (MSAv). La MSAv inclut la mastocytose systémique agressive (MSA), la mastocytose systémique associée à une néoplasie hématologique (MS-ANH) et la leucémie mastocytaire (LM). L'avapritinib n'est pas recommandé chez les patients qui ont un décompte de plaquettes < 50 x 10^9/l.

Contexte de l'évaluation

Il s'agit de la 1re évaluation de Ayvakyt[MC] faite par l'INESSS, évaluation commencée avant l'octroi de l'avis de conformité de Santé Canada.

Valeur thérapeutique

Contexte de la maladie

La MSAv est un groupe hétérogène de maladies affectant surtout les adultes, composé de 3 sous-types : la MSA, la MS-ANH et la LM. La maladie est généralement associée à une mutation somatique du gène du récepteur tyrosine kinase KIT, exprimé notamment sur les mastocytes. La mutation délétère la plus courante est la D816V, présente chez plus de 90 % des patients. La MSAv se caractérise par une prolifération, une infiltration et une agrégation de mastocytes anormaux, ainsi que par la libération massive et soudaine de médiateurs inflammatoires dans les organes et les tissus (Arber 2022, Lee 2023, Valent 2023). Son incidence et sa prévalence exactes au Québec sont inconnues, mais estimées dans certains pays d'Europe à < 1 cas par million et 4 à 5 cas par million, respectivement (Cohen 2014, Orphanet 2020, Schwaab 2020). La MS-ANH constitue le sous-type de MSAv le plus commun (Valent). La survie médiane associée à la MSA, la MS-ANH et la LM est de 5,7 ans, 2,9 ans et 1,9 an, respectivement (Sperr 2019). Toutefois, plusieurs caractéristiques, dont la présence additionnelle de certaines mutations délétères, peuvent influencer significativement le pronostic, qui peut être réduit à quelques mois selon celles qui sont présentes (Kennedy 2023, Veitch 2024).

Les manifestations cliniques de la MSAv sont multisystémiques et incluent des réactions d'anaphylaxie, des troubles digestifs, des symptômes neuropsychiatriques, des symptômes musculosquelettiques, des atteintes hépatiques, de l'ostéoporose, de l'anémie, de l'éosinophilie, des lymphadénopathies périphériques et une splénomégalie (Pardanani 2023, Valent). La qualité de vie des personnes atteintes de MSAv est significativement altérée. La sévérité et le caractère imprévisible des symptômes limitent les activités de la vie quotidienne et la capacité à travailler, en plus de mener à un isolement social (Jennings 2018, Levedahl 2022).

L'examen histologique de la moelle osseuse, le profil génétique, certains marqueurs de la maladie et la présence de trouvailles C (cytopénie, hépatomégalie, splénomégalie, atteinte osseuse avec grandes lésions ostéolytiques, malabsorption avec perte de poids) sont notamment utilisés pour poser le diagnostic. La maladie est souvent détectée tardivement, à un âge moyen de 60 ans, en raison de la complexité des critères diagnostiques et de la présentation diffuse des symptômes (Arber, Khoury 2022, Orphanet, Shomali 2021, Gotlib 2022).

Les traitements de certaines manifestations de la maladie incluent des thérapies ciblant les mastocytes pour prévenir ou traiter les réactions allergiques, tels les antihistaminiques, les antagonistes des leucotriènes, les corticostéroïdes, ainsi que des médicaments pour la prévention et le traitement de l'ostéoporose (Lee).

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

Aucun standard de traitement n'est établi pour la prise en charge de la MSAv au Québec. Des traitements ciblant la maladie, notamment la midostaurine (Rydapt[MC]), la cladribine (Mavenclad[MC]), le peginterféron alpha-2a (Pegasys[MC]) et l'imatinib, peuvent être offerts à certains patients selon la présentation de la maladie, mais aucun n'a été évalué par l'INESSS. Les options utilisées ne sont accessibles que par le biais de la mesure du patient d'exception ou en contexte d'étude clinique. La midostaurine présente une indication reconnue par Santé Canada, notamment pour le traitement de la MSAv, et est, selon les cliniciens consultés, le traitement le plus fréquemment utilisé, bien que son efficacité soit incertaine et que son profil d'innocuité digestif soit défavorable. En effet, les résultats d'une étude de phase II, non comparative et à devis ouvert suggèrent qu'après un suivi médian de 43 mois, la midostaurine est associée à un taux de réponse globale de 28,3 % selon les critères consensuels de l'*International Working Group – Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment – European Competence Network on Mastocytosis* (IWG-MRT-ECNM) et à une survie globale médiane de 29,9 mois (EMA 2017, Gotlib 2013). De plus, dans cette étude, les effets indésirables de grade 3 ou 4 sont survenus chez une majorité de patients traités par la midostaurine, les plus fréquents ayant été la neutropénie, l'anémie et la thrombocytopénie (Gotlib 2016). Par ailleurs, l'Agence des médicaments du Canada a recommandé de ne pas rembourser ce médicament, notamment en raison de la faible qualité des données et de son profil d'innocuité défavorable (AMC 2020). La cladribine, le peginterféron alpha-2a et l'imatinib ciblent une présentation particulière et peu courante de la maladie. La cladribine peut être offerte hors indication dans les cas d'une MSA rapidement progressive ou d'une LM très prolifératives, afin de diminuer rapidement la charge mastocytaire. Les effets indésirables qui lui sont associés limitent toutefois son utilisation à long terme (Lim 2009, Barete 2015). Le peginterféron alpha-2a peut, lui aussi, être offert hors indication, mais son utilisation est limitée par sa faible efficacité et les effets indésirables qui lui sont associés (Pardanani). L'imatinib est notamment indiqué pour le traitement de la MSA et de la MS-NHA lorsque la mutation D816V n'est pas détectée, et peut être offert lorsque la fusion des gènes *FIP1L1-PDGFRa* est présente. Finalement, la greffe allogénique de cellules souches hématopoïétique (alloGCSH) est la seule option potentiellement curative pour la MSAv, mais peu de patients y sont admissibles, et elle est associée à un taux de morbidité, de mortalité et de rechute important. Elle peut être indiquée dans certains cas progressant rapidement, résistant à la thérapie ou lorsque recommandée en raison de la maladie hématologique associée (Lubke 2024).

Besoin de santé

La MSAv est une maladie rare, invalidante et potentiellement mortelle. Aucun standard de traitement n'est établi pour la prise en charge de cette maladie au Québec et les traitements actuellement offerts n'ont pas fait l'objet d'une évaluation par l'INESSS, ciblent une présentation particulière de la maladie ou présentent une efficacité incertaine. Ainsi, il existe un besoin d'options de traitement qui seraient bien tolérées et atténueraient les symptômes de la maladie, amélioreraient la qualité de vie et prolongeraient la vie des patients atteints.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, les études PATHFINDER (Gotlib 2021, Gotlib 2023, Reiter 2024) et EXPLORER (DeAngelo 2021, DeAngelo 2022) sont retenues pour l'évaluation. Des comparaisons indirectes ont également été appréciées (Pilkington 2022, Reiter 2022) afin d'appuyer des analyses économiques exploratoires.

Étude PATHFINDER

Devis, but et population

Il s'agit d'un essai de phase II non comparatif, multicentrique et sans insu qui a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'avapritinib chez les patients atteints de MSAv. Pour être admis, les patients devaient avoir un diagnostic de MSA, MS-ANH ou LM selon les critères de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), un statut de performance sur l'ECOG de 0 à 3, un niveau de tryptase sérique d'au moins 20 ng/ml et une preuve documentée d'agrégats mastocytaires au niveau de la moelle osseuse ou d'autres organes percutanés. Les personnes présentant un risque de saignement intracrânien, y compris celles ayant un décompte plaquettaire initial < 50 x 10^9/l, et celles candidates à une alloGCSH étaient exclues de l'étude.

Les patients ont été répartis en 2 cohortes selon les caractéristiques de la maladie. La cohorte 1 est constituée des patients ayant initialement ≥ 1 trouvaille C évaluable selon les critères modifiés de l'IWG-MRT-ECNM ainsi que de ceux

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

atteints de LM, sans égard à la présence de trouvailles C. La cohorte 2 est constituée des patients ne remplissant pas les critères de la cohorte 1.

Les thérapies utilisées en pratique clinique pour le traitement de la MSAv, tels la midostaurine, la cladribine, le peginterféron alpha-2a et l'imatinib, n'étaient pas permises en cours d'étude. L'avapritinib était initialement administré à raison de 200 mg 1 fois par jour de façon continue. Le traitement était cessé à la progression de la maladie, à l'apparition d'une toxicité inacceptable ou d'un saignement intracrânien. En présence d'effets indésirables significatifs liés au traitement, son administration pouvait être interrompue temporairement ou la dose pouvait être réduite selon les paliers suivants : 100 mg, 50 mg puis 25 mg.

Paramètres d'évaluation et plan statistique

Le paramètre d'évaluation principal est le taux de réponse globale (TRG) évalué sur la cohorte 1 par un comité de pilotage central selon les critères modifiés de l'IWG-MRT-ECNM. Le TRG inclut la rémission complète (RC), la rémission complète avec récupération hématologique partielle (RCh), la rémission partielle et l'amélioration clinique. Les paramètres secondaires incluent notamment l'évolution des symptômes rapportés par les patients, la qualité de vie, le temps de réponse (TDR), la durée de la réponse (DDR), la survie sans progression (SSP), la survie globale (SG) ainsi que des marqueurs de sévérité de la maladie tels que le pourcentage de mastocytes dans la moelle osseuse, les niveaux de tryptase sérique et la fraction du variant allélique (FVA) D816V.

Une analyse intermédiaire était planifiée après que 32 patients de la cohorte 1 avaient eu un suivi suffisant pour évaluer la réponse globale. L'analyse principale était prévue après que 63 patients de la cohorte 1 avaient reçu l'avapritinib sur ≥ 10 cycles de 28 jours, ou avaient dû le cesser. Le plan statistique prévoyait une comparaison du TRG de l'avapritinib à une valeur seuil prédéterminée de 28 %, laquelle correspond au TRG obtenu avec la midostaurine selon les critères de l'IWG-MRT-ECNM dans une étude de phase II non comparative (EMA 2017). Le paramètre d'évaluation principal est contrôlé pour l'inflation du risque d'erreur de type 1 (alpha), selon un seuil unilatéral de 2,5 %, lors de l'analyse intermédiaire et de l'analyse principale. Il n'y a pas eu de méthode de contrôle de l'inflation du risque d'erreur de type 1 pour les autres paramètres. Les principaux résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau suivant :

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

Principaux résultats d'efficacité de l'étude PATHFINDER (Gotlib 2021, Reiter 2024)

Paramètre	Avapritinib[a]			
	MSAv	Sous-types de MSAv		
		MSA	MS-ANH	LM
Analyse intermédiaire – suivi médian de 10,4 mois[b]				
TRG (IC95 %)[c,d,e]	(n = 32) 75 % (56,6 à 88,5) p < 0,0001[f]	(n = 2) 100 %	(n = 26) 81 %	(n = 4) 25 %
Analyse après un suivi médian de 38 mois[g]				
TRG[c,d,e]	(n = 83) 73 %	(n = 13) 77 %	(n = 55) 75 %	(n = 15) 67 %
DDR médiane[h,i]	(n = 81) NA	(n = 13) NA	(n = 53) NA	(n = 15) NA
SSP médiane[i,j] SSP estimée à 36 mois[e]	(n = 81) [redacted] mois [redacted] %	(n = 13) NA [redacted] %	(n = 53) [redacted] mois [redacted] %	(n = 15) NA [redacted] %
SG médiane[k,l] SG estimée à 36 mois[e]	(n = 107) NA 75 %	(n = 21) NA 93 %	(n = 71) NA 70 %	(n = 15) NA 72 %

DDR : Durée de la réponse; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; LM : Leucémie mastocytaire; MSA : Mastocytose systémique agressive; MSAv : Mastocytose systémique avancée; MS-ANH : Mastocytose systémique associée à une néoplasie hématologique; NA : Non atteinte; SG : Survie globale; SSP : Survie sans progression; TRG : Taux de réponse globale.

a Les patients recevaient initialement l'avapritinib à raison de 200 mg 1 fois par jour par voie orale.
b Données obtenues à la date butoir du 23 juin 2020.
c Analyse menée sur les patients de la cohorte 1, laquelle comprend les patients présentant initialement ≥ 1 trouvaille C évaluable selon les critères modifiés de l'IWG-MRT-ECNM ainsi que ceux atteints de LM, sans égard à la présence de trouvailles C (Shomali 2021, Gotlib 2022).
d Le taux de réponse globale, évalué par le comité de pilotage central selon les critères modifiés de l'IWG-MRT-ECNM (Shomali 2021, Gotlib 2022), inclut la réponse complète (RC), la réponse complète avec récupération hématologique partielle (RCh) et la réponse partielle (RP) et l'amélioration clinique (AC)..
e Exprimée en pourcentage de patients.
f Le résultat obtenu est statistiquement significatif par rapport à la valeur seuil prédéterminée de 28 %, selon le seuil prédéfini de signification statistique unilatéral de 0,00625.
g Données obtenues à la date butoir du 15 septembre 2023.
h Définie par le temps médian, en mois, entre la 1re réponse documentée (AC, RP, RCh ou RC) et la progression de la maladie, la perte de réponse ou le décès. Les patients n'ayant pas présenté de réponse sont exclus de ces analyses.
i Analyse menée sur les patients de la cohorte 1 ayant présenté une réponse (AC, RP, RCh ou RC) évaluable. Les résultats ne sont consultables que pour les patients ayant débuté à la dose de 200 mg; 2 patients ont été exclus de ces analyses puisqu'ils ont commencé l'avapritinib à la dose de 100 mg.
j Définie par le temps médian, en mois, entre le début du traitement et la progression de la maladie ou la mort.
k Définie par le temps médian, en mois, entre le début du traitement et la mort.
l Analyses menées sur la population en intention de traiter modifiée, soit tous les patients (cohorte 1 et 2) ayant reçu ≥ 1 dose d'avapritinib.

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

- Cette étude est de faible niveau de preuve et comporte des limites méthodologiques. Il s'agit d'une étude de phase II, non comparative et sans insu.
- L'absence d'insu pose plusieurs risques de biais, notamment de détection pour les paramètres subjectifs.
- L'absence de comparateur limite grandement l'appréciation de l'ampleur de l'effet de l'avapritinib.
- Considérant la complexité des critères diagnostiques, le recours à un comité de pilotage central pour valider l'admissibilité des patients et le sous-type de mastocytose limite le risque de biais de sélection.
- Le paramètre principal, le TRG, est jugé adéquat pour une étude de phase II. Toutefois, il permet uniquement de témoigner d'une activité biologique et non de l'efficacité clinique du médicament.
- Les critères de l'IWG-MRT-ECNM et la version modifiée de ces critères sont recommandés dans les lignes directrices internationales pour l'évaluation de la réponse aux traitements. Ces critères permettent une évaluation objective de la réponse qui doit être confirmée après 12 semaines.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

- Les analyses statistiques sur le paramètre d'évaluation principal par rapport à la valeur seuil prédéterminée de 28 % sont peu informatives. En effet, bien qu'une étude de phase II ait montré que la midostaurine a été associée à un TRG de 28 % selon les critères de l'IWG-MRT-ECNM (EMA 2017), les populations des 2 études sont très hétérogènes, ce qui limite la validité de la valeur seuil employée à titre comparatif.
- Les paramètres d'évaluation secondaires, dont la qualité de vie, la SSP, la SG et divers marqueurs de la sévérité de la maladie, sont cliniquement pertinents.
- Des données à long terme après un suivi médian de 38 mois sont présentées, ce qui est pertinent pour estimer l'effet du traitement sur la progression de la maladie et la survie.
- La proportion de patients ayant cessé le traitement en cours d'étude est relativement élevée, soit 56 % des patients ayant amorcé l'avapritinib à la dose de 200 mg. Les raisons sous-jacentes de l'abandon de la thérapie ont été un retrait de consentement, une décision de l'investigateur ou des raisons administratives pour 28 % d'entre eux.
- Des déviations majeures du protocole sont survenues chez la majorité des patients de l'étude, la plupart d'entre elles étant associées à l'impossibilité de réaliser une procédure prévue au protocole. Le fait de ne pas pouvoir réaliser certaines procédures, par exemple des prises de sang ou une biopsie de la moelle osseuse, pourrait avoir influencé l'évaluation de certains des paramètres d'efficacité et d'innocuité.
- Il n'y a eu aucune perte au suivi en cours d'étude.

En ce qui concerne la validité externe, les éléments suivants ont été soulevés :
- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont adéquats.
- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Les patients admis au moment de l'analyse intermédiaire ont un âge médian de 69 ans, 95 % sont porteurs de la mutation D816V et 68 % ont un historique de thérapie antérieure avec ≥ 1 thérapie pour la MSAv, dont les plus fréquentes étaient la midostaurine (55 %) et la cladribine (13 %). Près de 30 % des patients ont un ECOG 2 ou 3 et près de 68 % présentent un sous-type MS-ANH. Chez les patients de la cohorte 1, le pourcentage médian de mastocytes dans la moelle osseuse est de 50 %, le niveau médian de tryptase sérique est de 293 ng/ml et la FVA D816V est de 15 %.
- De l'avis des cliniciens consultés, la population étudiée est représentative de celle qui serait traitée au Québec.
- Faute de comparateur, il n'est pas possible de déterminer l'ampleur des bénéfices ni de statuer sur l'innocuité relative de l'avapritinib. Considérant l'absence de standard de soins au Québec pour le traitement de la MSAv et que les traitements actuellement utilisés ciblent une très faible proportion de patients ou présentent une efficacité incertaine, l'INESSS juge que le comparateur le plus pertinent dans les présents travaux est l'absence de traitement. Ainsi, une étude contre placebo aurait été plus pertinente pour apprécier l'avapritinib.

<u>Efficacité</u>

Les résultats obtenus lors de l'analyse intermédiaire, réalisée après un suivi médian de 10,4 mois, indiquent que 75 % des patients de la cohorte 1, soit 24 des 32 patients évaluables, ont présenté une réponse globale au traitement, évaluée par le comité de pilotage central selon les critères modifiés de l'IWG-MRT-ECNM. La différence par rapport au seuil prédéterminé de 28 % est statistiquement significative. Au moment de cette analyse, aucune RC n'a été atteinte, mais une RCh a été atteinte chez 19 % des patients. Des réponses globales ont été observées dans tous les sous-types de MSAv et sans égard à l'exposition à une thérapie antérieure pour la MSAv. Les analyses de sensibilité suivantes sur la réponse globale soutiennent l'analyse principale : l'évaluation, par le comité de pilotage central, en utilisant les critères non modifiés de l'IWG-MRT-ECNM et en utilisant les critères purement pathologiques qui sont des critères objectifs ne tenant pas compte des trouvailles C, ainsi que l'évaluation, par les investigateurs, en utilisant les critères modifiés de l'IWG-MRT-ECNM.

Au moment de l'analyse après un suivi médian de 38 mois, 107 patients étaient inclus dans l'étude. Dans la cohorte 1 (n = 83), la majorité des patients (66 %) sont atteints de MS-ANH et 64 % avaient reçu au moins 1 thérapie antérieure pour la MSAv. Les résultats obtenus lors de cette analyse sont similaires à ceux obtenus après un suivi médian de 10,4 mois, mais davantage de RC/RCh ont été atteintes. En effet, un TRG élevé a été observé dans tous les sous-types de MSAv. Des RC et des RCh, associées notamment à une normalisation de toutes les trouvailles C présentes au départ,

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

ont été atteintes chez 16 et 13 % des patients, respectivement. Le TDR de l'avapritinib s'est avéré court avec une médiane de 2 mois. Il est toutefois variable selon le sous-type de MSAv, allant jusqu'à une médiane de 7,3 mois chez les patients atteints de LM.

Les marqueurs biologiques évalués au moment des analyses suggèrent une diminution de la sévérité de la maladie. En effet, une majorité de patients ont atteint des niveaux de tryptase sérique inférieurs à 20 mg/ml, soit une valeur inférieure au seuil diagnostique associé à la MSAv. De plus, une diminution de ≥ 50 % de la charge mastocytaire dans la moelle osseuse ainsi que l'atteinte d'un niveau de FVA à < 1 % ont été observées chez une proportion importante de patients. Par ailleurs, la SSP médiane chez les patients ayant commencé l'avapritinib à 200 mg par jour est de [redacted] mois, la DDR médiane et la SG médiane ne sont pas atteintes. Notons que la proportion de patients toujours en vie à 36 mois est d'environ 75 %.

La portée de ces résultats d'efficacité est toutefois limitée, notamment en raison du faible nombre de patients évaluables inclus dans les analyses et de l'absence d'un comparateur.

Innocuité

Au moment de l'analyse intermédiaire, 92 % des patients ont présenté ≥ 1 effet indésirable lié au traitement. Les plus fréquents incluent notamment l'œdème péri orbital (45 %), l'œdème périphérique (42 %), la thrombocytopénie (40 %), la neutropénie (23 %), l'anémie (19 %) et la diarrhée (11 %). Une proportion importante de patients (52 %) a présenté un effet indésirable lié au traitement de grade ≥ 3. Les plus fréquents ont été les cytopénies, soit la neutropénie (23 %), la thrombocytopénie (15 %) et l'anémie (8 %). Des réductions de dose et des interruptions de traitement temporaires en raison d'effets indésirables, principalement des cytopénies, sont survenues chez 68 % et 55 % des patients, respectivement.

Après un suivi médian de 38 mois, le profil d'innocuité, évalué chez tous les patients qui ont commencé l'avapritinib à la dose de 200 mg (n = 105), est cohérent avec les données à court terme. Une majorité de patients ([redacted] %) ont présenté un effet indésirable lié au traitement de grade ≥ 3, dont les plus fréquents ont été les cytopénies. Des réductions de dose et des interruptions temporaires de traitement en raison d'effets indésirables liés au traitement sont survenues chez la majorité des patients, menant à une médiane de la dose quotidienne moyenne utilisée en cours d'étude de [redacted] mg par jour. Plus de la moitié des patients ([redacted] %) ont cessé la thérapie en cours d'étude, notamment en raison d'un effet indésirable non lié au traitement ([redacted] %) et d'un effet indésirable lié au traitement ([redacted] %).

Les effets indésirables d'intérêt sont les saignements intracrâniens et les effets indésirables de nature cognitive. Un saignement intracrânien est survenu chez 4 patients (3,7 %), tous ayant ≥ 1 facteur de risque de saignement tel l'hypertension, la prise d'une thérapie antithrombotique ou un trauma crânien. Les effets indésirables de nature cognitive, survenus chez environ 20 % des patients, ont été d'intensité généralement légère à modérée. Au cours de l'étude, 24 patients sont décédés, mais aucun décès n'a été lié au traitement, selon les investigateurs.

Symptômes et qualité de vie

Dans cette étude, l'évolution des symptômes de la maladie rapportés par le patient a été mesurée à l'aide des questionnaires MSAv *Symptom assessment form, total symptom score* (SAF-TSS) et *Patient global impression of symptom severity (*PGIS*)*. Le SAF-TSS est un outil, conçu et validé chez les patients atteints de MSAv (Taylor 2021), qui évalue la sévérité de 8 symptômes sur une échelle croissante de 0 à 10, pour un score total des symptômes pouvant aller jusqu'à 80. Le PGIS, composé d'une seule question, est un outil largement utilisé qui évalue la perception des symptômes par le patient sur une échelle croissante de sévérité des symptômes allant de 0 à 4. Dans l'étude PATHFINDER, le score SAF-TSS total moyen initial des patients était de 18,3 points; les symptômes les plus présents étaient la fatigue, les douleurs abdominales et les taches au niveau cutané. Des diminutions moyennes d'environ 10 points au 11^{e} cycle de 28 jours (n = 22) et d'environ [redacted] points au 18^{e} cycle de 28 jours (n = [redacted]) ont été observées par rapport à la valeur initiale. Le score PGIS moyen initial était de 2,6. Au moment de l'analyse intermédiaire, une

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

diminution moyenne de 1,2 point sur le PGIS (n = 9) a été observée. Des résultats comparables ont été obtenus après un suivi médian de 38 mois.

La qualité de vie des patients atteints de MSAv a été évaluée en utilisant le questionnaire *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaires – Core 30* (EORTC QLQ-C30). Ce questionnaire, validé en oncologie, mesure la qualité de vie des personnes atteintes de cancer en 30 questions. Le score global va de 0 à 100, selon une échelle croissante du fonctionnement et de l'état de santé des patients. Dans l'étude PATHFINDER, le score global moyen initial était d'environ 38 points. Au moment de la 1re analyse intermédiaire, les résultats suggèrent une amélioration de la qualité de vie des patients traités par l'avapritinib, avec une augmentation moyenne d'environ 32 points (n = 9). Après un suivi médian de 38 mois, les résultats sur la qualité de vie sont généralement comparables à ceux obtenus après un suivi médian de 10,4 mois, excepté pour le domaine cognitif qui tend à diminuer à long terme par rapport à la valeur au départ. Ce résultat est cohérent avec le profil d'innocuité de l'avapritinib en ce qui concerne les effets indésirables de nature cognitive.

Globalement, ces résultats suggèrent une certaine amélioration de la plupart des symptômes de la maladie ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie des patients atteints de MSAv. Toutefois, bien que les taux de remplissage des questionnaires par les patients évaluables étaient élevés, la portée de ces résultats est limitée par les nombreuses limites méthodologiques, dont l'absence d'un comparateur, l'absence d'une différence minimale cliniquement significative clairement établie pour la MSAv, le faible nombre de patients évaluables dans les analyses et le nombre élevé de données manquantes.

Étude EXPLORER

Il s'agit d'un essai de phase I, multicentrique, à devis ouvert et sans comparateur qui a pour but de déterminer la dose de départ et la dose maximale tolérée de l'avapritinib, en plus d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'avapritinib pour le traitement de la MSAv. Il a été réalisé sur un total de [redacted] adultes recevant des doses d'avapritinib allant de 30 à 400 mg par jour. La cohorte d'intérêt pour les présents travaux est composée des 17 patients atteints de MSAv qui ont amorcé l'avapritinib à la dose de 200 mg et dont la réponse est évaluable selon les critères modifiés de l'IWG-MRT-ECNM.

Les résultats, obtenus après un suivi médian de 45 mois, indiquent que [redacted] des patients de la cohorte d'intérêt, soit [redacted] des 17 patients évaluables, ont présenté une TRG. Une RC ou une RCh a été obtenue chez [redacted] des patients. Les DDR, SSP et SG n'ont pas été atteintes. Malgré les limites inhérentes au devis de l'étude, les résultats sont cohérents avec ceux de l'étude de phase II PATHFINDER.

Parmi les [redacted] patients inclus dans l'étude, [redacted] ont présenté un événement de saignement intracrânien, dont la moitié était asymptomatique. Tous ces événements sont survenus chez des patients ayant un décompte plaquettaire < 50 x 10^9/l dans les 56 jours précédents ou au moment du saignement, ou dont la dose quotidienne d'avapritinib était de 300 ou 400 mg. Ces événements ont mené à un ajustement de la dose de départ de l'avapritinib, à l'exclusion des patients dont le décompte plaquettaire est < 50 x 10^9/l, à un suivi plus étroit des plaquettes, ainsi qu'à des ajustements de dose en cas de thrombocytopénie. À l'exception de ces événements, le profil d'innocuité de l'avapritinib est cohérent avec celui observé dans l'étude PATHFINDER.

Comparaison indirecte

Le fabricant a soumis 2 comparaisons indirectes, ayant pour objectif d'estimer l'efficacité relative de l'avapritinib par rapport à celle de la midostaurine (Pilkington 2022), et par rapport aux meilleurs soins disponibles, lesquels regroupent notamment la midostaurine, la cladribine et le peginterféron alpha-2a (Reiter 2022). Considérant que le comparateur le plus pertinent dans les présents travaux est l'absence de traitement, la pertinence de telles comparaisons indirectes est jugée faible. Néanmoins, elles ont été utilisées pour appuyer des analyses économiques exploratoires par rapport à la midostaurine, considérant qu'il s'agirait du traitement le plus fréquemment utilisé en pratique, bien que son efficacité soit incertaine et son profil d'innocuité, défavorable.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

Les données des 2 études pivots portant sur l'avapritinib (PATHFINDER, EXPLORER) ont été comparées, d'une part, à celles des 2 études pivots portant sur la midostaurine, soit D2202 et A2213 (DeAngelo 2018, DeAngelo 2021, Gotlib 2016, Gotlib 2021). Puisque les études utilisées pour la comparaison indirecte contre la midostaurine sont à devis ouvert, sans comparateur et portent sur un faible nombre de patients, elles comportent un haut risque de biais. D'autre part, les données des 2 études pivots portant sur l'avapritinib ont été comparées à des données de vie réelle colligées de façon rétrospective dans des dossiers patients, avec les limites inhérentes à ce type d'étude. En l'absence d'un comparateur commun, ces 2 comparaisons indirectes ont été faites sans ancrage, par appariement.

Plusieurs sources d'hétérogénéité dans les 2 comparaisons indirectes ont été relevées, notamment des différences au niveau des caractéristiques des populations comparées. Dans le cas de la comparaison contre la midostaurine, les différences suggèrent que les patients recevant ce traitement pourraient avoir un fardeau de la maladie plus important que ceux recevant l'avapritinib. Les caractéristiques de la population résiduelle d'intérêt, composée des patients ayant commencé l'avapritinib à une dose initiale ≤ 200 mg ainsi de ceux dont la réponse peut être évaluée selon les critères modifiés de l'IWG-MRT-ECNM, ne sont pas consultables. Dans la comparaison contre les meilleurs soins disponibles, les caractéristiques des populations résiduelles sont consultables, mais un débalancement persiste pour certaines caractéristiques, y compris l'ECOG.

Le paramètre d'évaluation principal dans les 2 comparaisons indirectes est la SG. Les 2 études suggèrent un bénéfice en faveur de l'avapritinib sur ce paramètre. Toutefois, dans la comparaison contre midostaurine, l'intervalle de confiance est large et inclut la valeur 1, ce qui limite la portée des résultats.

Les paramètres secondaires dans la comparaison contre la midostaurine sont le TRG et la RC. Les résultats suggèrent un bénéfice pour l'avapritinib en ce qui concerne le TRG. Dans le cas des RC, les analyses comparant la population résiduelle de patients ayant amorcé l'avapritinib à la dose ≤ 200 mg ne sont pas disponibles, ce qui limite l'interprétation des résultats. Les paramètres secondaires dans la comparaison contre les meilleurs soins disponibles sont la DDR et la variation des niveaux de tryptase sériques. Les résultats suggèrent un bénéfice en faveur de l'avapritinib pour ces 2 paramètres.

Ces comparaisons indirectes ajustées par appariement sont empreintes de limites importantes et leurs résultats sont hautement incertains. Néanmoins, l'avapritinib semble favorisé pour tous les paramètres d'efficacité évalués, bien que certains des intervalles de confiance soient larges et incluent parfois la valeur 1. Notons qu'il n'y a pas eu de comparaison pour l'évaluation de l'innocuité, ni de la qualité de vie.

Perspective du patient

Au cours de l'évaluation de l'avapritinib, l'INESSS a reçu 1 communication de la Société de leucémie et lymphome du Canada (SLLC). Des informations sur la méthodologie de la démarche participative peuvent être consultées sur le site de l'INESSS, notamment un guide des processus et des méthodes. Les éléments suivants ont été relevés lors de cette démarche.

La communication de la SLLC fait état de 4 entretiens individuels, dont 1 mené auprès d'une personne atteinte de MSA et 1 mené auprès d'un proche aidant d'une personne touchée par la MSA, tous 2 ayant fait l'expérience de l'avapritinib en contexte d'étude clinique. Les personnes interrogées ne résidaient pas au Québec. Il ressort des entretiens les éléments principaux suivants :

- La sévérité et le caractère imprévisible des symptômes limitent les activités de la vie quotidienne, la capacité à travailler, en plus de mener à un isolement social et d'altérer significativement la qualité de vie des patients atteints. Le fardeau associé aux contraintes imposées par la maladie et son suivi est important, tant pour les patients que pour les proches aidants.
- Les traitements utilisés peuvent imposer un fardeau d'effets indésirables plus lourd que la maladie elle-même.
- Un besoin urgent d'options thérapeutiques efficaces et peu toxiques est soulevé afin d'améliorer la prise en charge des symptômes et la qualité de vie de cette population vulnérable.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

- Ils ont rapporté des effets positifs associés à la prise d'avapritinib, soit le soulagement des symptômes et l'amélioration de la qualité de vie.

Perspective du clinicien
Au cours de l'évaluation, l'INESSS a reçu 1 communication conjointe de cliniciens du Groupe québécois de recherche en leucémie myéloïde chronique et néoplasies myéloprolifératives (GQR LMC-NMP), et 1 communication du Comité de l'évolution de la pratique en soins pharmaceutiques (CEPSP). Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent aussi de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Les cliniciens décrivent la population de patients atteints de MSAv comme étant très hétérogène; elle est constituée principalement de personnes âgées de plus de 50 ans touchées par le sous-type MS-ANH. Ils estiment qu'environ 30 à 50 patients atteints de MSAv au Québec auraient besoin d'un traitement ciblant cette maladie. Ils soulignent le mauvais pronostic des patients, dont la survie globale est de quelques mois à quelques années selon le sous-type et les caractéristiques de la maladie. De façon générale, ils estiment le pronostic à environ 2 ans pour la MSA et à moins de 6 mois pour la LM. En ce qui concerne la MS-ANH, le pronostic serait surtout médié par celui de la pathologie hématologique associée. Par ailleurs, les cliniciens considèrent que la qualité de vie des patients atteints de MSAv est grandement diminuée, et que le fardeau de la maladie est grand pour ceux-ci et pour leurs proches aidants.

Les cliniciens rapportent l'absence de standard de soins au Québec pour le traitement de la MSAv. Parmi les options utilisées, la midostaurine est l'agent le plus utilisé en pratique puisque la plupart des patients y sont admissibles selon l'indication reconnue par Santé Canada, mais son efficacité est jugée modeste et son innocuité digestive, particulièrement, est jugée défavorable et limite son utilisation. Les cliniciens mentionnent qu'une amélioration de certains symptômes de la maladie est parfois observée avec la midostaurine, mais peu de réponses cliniques sont obtenues. Les autres options de traitement, comme la cladribine et le peginterféron alpha-2a, sont utilisées dans des présentations spécifiques de la maladie et sont associées à un profil d'innocuité restreignant leur utilisation ainsi qu'à une efficacité limitée. Les cliniciens insistent donc sur l'important besoin de santé non comblé chez cette population vulnérable. Ils précisent que les objectifs du traitement sont d'améliorer la qualité de vie, d'atténuer les symptômes de la maladie et de prolonger la vie.

Malgré les limites que comporte l'étude PATHFINDER, dont l'absence de comparateur, les cliniciens jugent les résultats d'efficacité cliniquement significatifs. En plus du TRG important, ils considèrent que l'obtention d'une rémission complète est cliniquement importante puisqu'elle est associée notamment à une normalisation de toutes les trouvailles C présentes au départ. Le délai de réponse est jugé court alors que la DDR, la SSP et la SG sont jugées impressionnantes. Ces éléments, associés à l'évolution des marqueurs biologiques de sévérité de la maladie, comme le pourcentage de mastocytes dans la moelle et les niveaux de tryptase sériques, pointent vers un bénéfice clinique. Les cliniciens précisent que ces résultats sont supérieurs à ceux pouvant être obtenus avec les traitements actuellement utilisés, d'autant plus qu'une proportion importante de patients avaient été traités sans succès par la midostaurine. À la lumière des résultats publiés après un suivi médian de près de 38 mois, les cliniciens estiment raisonnable de croire que l'avapritinib améliore le pronostic pour chacun des sous-types de MSAv par rapport à l'évolution naturelle de la maladie.

Bien que les résultats des paramètres portant sur les symptômes rapportés par les patients soient moins impressionnants, les cliniciens considèrent que toute amélioration des symptômes peut être associée à une amélioration de la qualité de vie, élément important à considérer dans le traitement de cette pathologie.

À propos de l'innocuité de l'avapritinib, les cliniciens jugent que les effets indésirables sont importants, mais que le profil d'innocuité est somme toute acceptable dans le contexte de la sévérité de la maladie et considérant les bénéfices attendus de ce traitement. Ils s'entendent pour dire que des suivis étroits et des ajustements de doses sont nécessaires, notamment pour mitiger les risques de saignements intracrâniens et d'effets indésirables au niveau cognitif. Ils rapportent que le nombre de décès en cours d'étude est attendu compte tenu de la nature de la maladie.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

Ainsi, advenant l'ajout de l'avapritinib sur les listes, l'approche du traitement de la MSAv serait significativement modifiée. Ils jugent que la plupart des patients admissibles à l'avapritinib le recevraient en 1re intention de traitement, comme recommandé par les lignes directrices internationales.

L'appréciation de la valeur thérapeutique par les membres du CDP – Remboursement et accès se trouve dans la section *Délibération du comité délibératif permanent*. Les arguments qui appuient la recommandation servent de base à l'évaluation des autres aspects prévus par la loi.

Justesse du prix

Le tableau suivant fait état du coût d'acquisition de l'avapritinib.

Coût d'acquisition de l'avapritinib

Médicament	Posologie considérée[a]	Prix unitaire[b]	Coût d'acquisition du traitement par période de 28 jours[c]
Avapritinib, Co. Ayvakyt[MC]	200 mg PO 1 fois par jour jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable[d]	1 343,36 $/25, 50, 100 et 200 mg	37 614 $

Co. : Comprimé; PO : *Per os*.

a La posologie considérée est celle recommandée dans la monographie de produit.

b Il s'agit des prix de vente soumis par le fabricant.

c Ce calcul tient compte d'une utilisation en continu et d'une adhésion parfaite au traitement. Ce coût inclut les pertes de médicament, le cas échéant. Il exclut toutefois le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

d En présence de toxicité, la dose d'avapritinib peut être ajustée à la baisse en suivant les paliers posologiques recommandés dans la monographie de produit. Ceux-ci sont établis en fonction des différentes teneurs offertes, soit à 100, 50 puis 25 mg.

À titre informatif, la midostaurine (Rydapt[MC]) est actuellement le traitement le plus utilisé en pratique; ce dernier n'a toutefois jamais fait l'objet d'une évaluation par l'INESSS pour cette indication. De plus, d'autres traitements tels que la cladribine (Mavenclad[MC]) et le peginterféron alpha-2a (Pegasys[MC]) peuvent également être utilisés, bien que ceux-ci n'aient pas obtenu d'indication officielle de Santé Canada pour le traitement de la MSAv. Rappelons que tous ces traitements sont accessibles dans le cadre des mesures exceptionnelles de remboursement. Le coût d'acquisition par période de 28 jours pour la midostaurine et la cladribine est de 38 752 et 4 759 $, respectivement. En ce qui concerne le peginterféron alpha-2a, le coût d'acquisition pour le 1er mois de traitement est de 1 248 $, puis de 1 664 $ les mois subséquents. Finalement, l'imatinib peut être offert chez une minorité de patients, soit ceux atteints de MSA ou de MS-ANH lorsque la mutation D816V n'est pas décelable et que la fusion des gènes *FIP1L1-PDGFRα* est présente, bien qu'il n'ait pas fait l'objet d'une évaluation par l'INESSS pour cette indication. Son coût d'acquisition par période de 28 jours est de 583 $.

Rapport entre le coût et l'efficacité

L'évaluation de l'efficience de l'avapritinib par l'INESSS repose ainsi sur l'examen d'une analyse coût-utilité soumise par le fabricant. Cette dernière évalue 3 comparaisons, soit par rapport aux meilleurs traitements disponibles (cladribine, peginterféron alpha-2a et imatinib, sauf la midostaurine) ou la midostaurine seule en 1re intention de traitement, ainsi qu'aux meilleurs traitements disponibles en 2e intention. Ces analyses reposent sur des données comparatives indirectes, soumises par le fabricant, qui sont empreintes d'incertitudes et comportent d'importantes limites. Dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate.

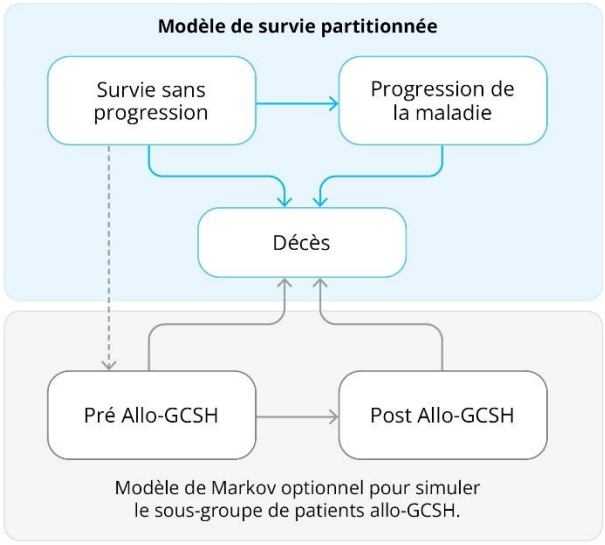
Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection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

Notons toutefois que, considérant l'absence de standard de soins au Québec pour le traitement de la MSAv, que les traitements actuellement offerts n'ont pas fait l'objet d'une évaluation par l'INESSS, qu'ils ciblent une très faible proportion de patients ou présentent une efficacité incertaine, il est jugé qu'une comparaison par rapport à l'absence de traitement serait la plus appropriée. Toutefois, le fabricant n'a pas inclus cette comparaison dans l'analyse coût-utilité qu'il a soumise et, ainsi, l'INESSS ne peut évaluer l'efficience de l'avapritinib pour cette indication. Néanmoins, selon les cliniciens consultés, la midostaurine serait l'agent le plus utilisé actuellement en pratique, bien que son efficacité soit incertaine. Ainsi, l'INESSS estime qu'il est futile de réaliser une analyse par rapport aux meilleurs traitements disponibles, mais juge tout de même pertinent de réaliser une analyse exploratoire par rapport à la midostaurine, et ce, malgré la faiblesse de la preuve soumise et bien que cet agent n'ait jamais fait l'objet d'une évaluation. L'INESSS tient à souligner qu'une incertitude persiste quant à l'ampleur de l'effet et à la durée réelle de traitement par l'avapritinib, considérant les données disponibles. Ainsi, l'Institut a généré des scénarios exploratoires afin de traduire l'incertitude entourant ces paramètres.

Les principales caractéristiques de l'analyse de l'INESSS, les modifications effectuées, les limites et incertitudes relevées ainsi que les résultats obtenus se retrouvent ci-dessous.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

Principales caractéristiques de l'analyse de l'INESSS

Type d'analyse	Coût-utilité, selon une approche probabiliste
Population ciblée	Adultes atteints de MSAv
Traitements comparés	Avapritinib comparativement à la midostaurine
Perspective de l'analyse retenue	Ministère de la Santé et des Services sociaux
Horizon temporel et taux d'actualisation	À vie (34 ans) et 1,5 %
Modèle et modélisation	Représentation adaptée du modèle de survie partitionnée utilisé et du modèle de Markov optionnel permettant de simuler l'alloGCSH  **Légende** Allo-GCSH : Greffe allogénique de cellules souches hématopoïétique
Principales sources des données cliniques	Efficacité : ▪ Reiter 2022 (SG et durée de traitement) ▪ PATHFINDER (sept. 2022 – suivi médian de 26 mois) (SSP de l'avapritinib) Innocuité : ▪ Avapritinib : PATHFINDER (sept. 2022 – suivi médian de 26 mois) ▪ Midostaurine : Monographie de produit européenne Utilité : ▪ PATHFINDER et littérature
Coûts considérés	D'acquisition du médicament, de suivi clinique, de gestion des effets indésirables, d'hospitalisation et de fin de vie

alloGCSH : Greffe allogénique de cellules souches hématopoïétique; MSAv : Mastocytose systémique avancée; SG : Survie globale, SSP : Survie sans progression.

Au regard des incertitudes importantes, notamment liées à l'absence de données comparatives robustes, à l'ampleur de l'effet des traitements sur la SSP et la SG ainsi qu'à la durée réelle de traitement par l'avapritinib comparativement à la midostaurine, l'INESSS a effectué 3 scénarios exploratoires. Les différents scénarios sont présentés ci-dessous :

- Scénario A : L'INESSS conserve les distributions paramétriques retenues par le fabricant afin d'extrapoler la SSP et la SG de l'avapritinib. Toutefois, une distribution paramétrique, qui permet d'obtenir une extrapolation de la durée de traitement plus longue et qui se rapproche davantage des données de SSP, est retenue.
- Scénario B : L'hypothèse du scénario A quant à l'extrapolation de la SG est conservée; toutefois, l'INESSS retient une distribution paramétrique légèrement plus conservatrice pour extrapoler la SSP, qui se traduit par une diminution de l'ampleur de l'effet comparativement à la midostaurine. Concernant la durée de traitement, il est présumé dans ce scénario que les patients recevant l'avapritinib sont traités jusqu'à la progression. Ainsi, les données de temps en traitement sont supposées équivalentes à celles de SSP.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

- Scénario C : L'INESSS émet l'hypothèse selon laquelle, au-delà des données actuellement disponibles (38 mois), le risque de décès pour ce qui est de l'avapritinib devient équivalent à celui concernant la midostaurine. Cela se traduit par une diminution importante au fil du temps de l'ampleur d'effet de l'avapritinib au niveau de la SG. Les hypothèses relatives à l'extrapolation de la SSP et à la durée de traitement dans le scénario B sont conservées pour cette analyse.

Principales modifications effectuées par l'INESSS

- Retrait de l'alloGCSH : Le fabricant émet l'hypothèse selon laquelle l'avapritinib pourrait permettre à un sous-ensemble de patients d'atteindre une réponse et, par conséquent, d'être considérés comme admissibles à une greffe de moelle osseuse. Toutefois, selon les cliniciens consultés, en contexte réel de soins, peu de patients y sont admissibles, puisque celle-ci dépendra entre autres de l'indication qui repose sur la néoplasie hématologique associée, de la réponse au traitement par l'avapritinib et de la progression de la MSAv. Les données soumises qui appuient ces constats sont empreintes d'incertitudes et, par conséquent, l'INESSS ne considère pas l'avantage présumé à l'avapritinib, soit de permettre à un sous-ensemble de patient de devenir admissibles à une greffe allogénique de cellules souches dans son analyse.
- Modélisation de la SSP pour la midostaurine : Considérant qu'aucune donnée de SSP n'est disponible dans les comparaisons indirectes soumises, le fabricant utilise la durée de traitement comme proxy pour estimer la SSP de la midostaurine dans son scénario de référence. Toutefois, considérant l'incertitude entourant la durée réelle de traitement, l'INESSS juge inadéquat d'utiliser cette approche. Ainsi, la courbe de SSP de la midostaurine est plutôt dérivée en appliquant le RRI de la SG à la courbe de SSP de l'avapritinib.

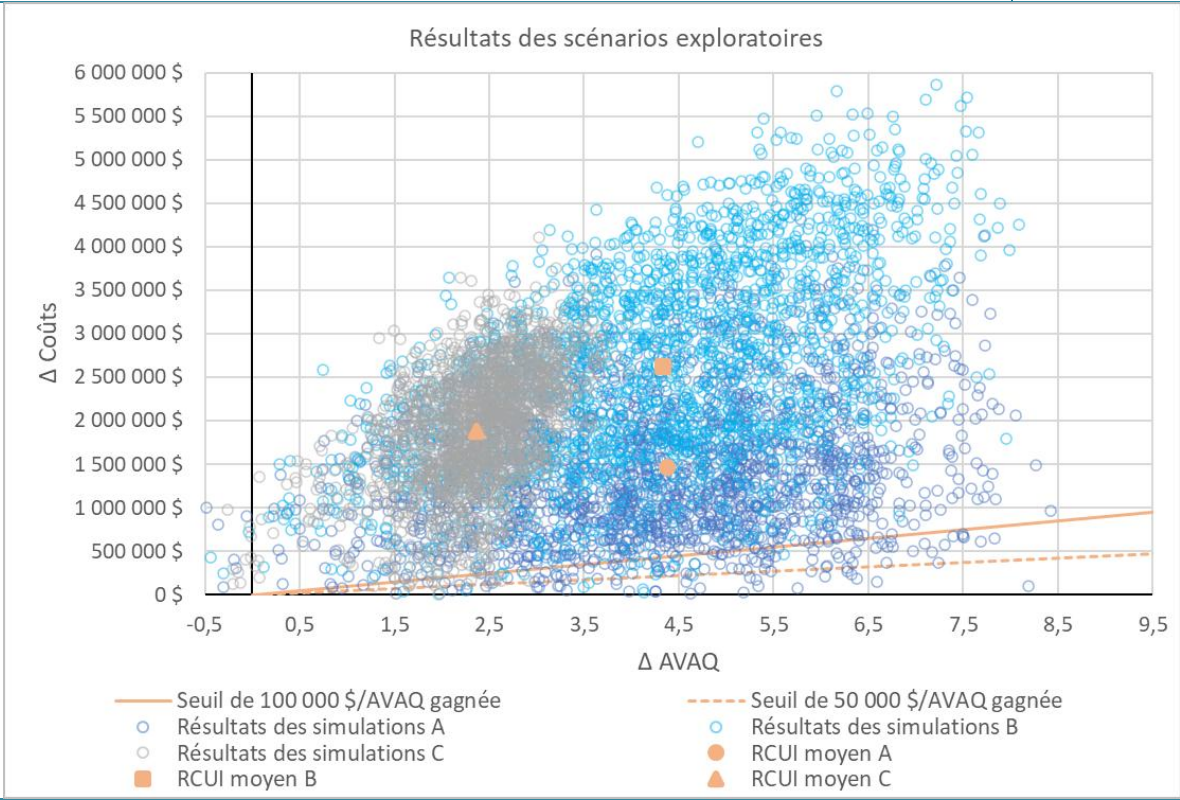
Principales limites et incertitudes relevées par l'INESSS

- Source de données clinique pour la SG : Le fabricant utilise les données d'une comparaison indirecte (Reiter 2022) pour modéliser la SG de l'avapritinib et de la midostaurine en 1re intention de traitement. L'INESSS juge que cette analyse comporte des limites importantes et qu'il aurait été préférable de privilégier les données de la comparaison indirecte contre la midostaurine (Pilkington 2022) qui a également été soumise par le fabricant. Cette modification aurait eu pour conséquence de réduire l'ampleur de l'effet observé au niveau de la SG et ces résultats obtenus recouperaient davantage les bénéfices auxquels les cliniciens consultés s'attendaient en contexte réel de soins. Toutefois, l'ajustement *a posteriori* pour utiliser ces données générait également des incohérences au niveau des extrapolations et des résultats observés. L'INESSS n'a donc pas pu privilégier les données de la comparaison indirecte (Pilkington 2022) contre la midostaurine dans son analyse.
- Extrapolation de la durée de traitement : Comme pour la SG, les données de durée de traitement sont issues de l'étude rétrospective avec un bras contrôle externe (Reiter 2022). Malgré les limites qui y sont rattachées, l'INESSS retient les résultats de celle-ci pour extrapoler le temps en traitement. Notons qu'afin de mitiger cette incertitude, l'INESSS fait varier ce paramètre au sein de ses différents scénarios exploratoires.
- Extrapolation de la SSP : Dans le modèle soumis par le fabricant, les données utilisées pour modéliser la SSP proviennent de l'étude non comparative PATHFINDER et l'extrapolation obtenue est supérieure à celle de la SG pendant les 1res années de l'horizon temporel, ce qui conduit à une incohérence. À ce titre, les données de SSP sont ajustées pour ne pas être supérieures aux données de SG dans les 1res années de modélisation et il est ainsi présumé que durant cette période, les patients qui progressent décéderont immédiatement après. L'INESSS n'était pas en mesure de corriger cet aspect, ce qui constitue une limite importante du modèle soumis et sous-estime potentiellement les résultats obtenus.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant l'avapritinib à la midostaurine pour le traitement de 1re intention de la MSAv

	ΔAVG	ΔAVAQ	ΔCoût ($)	RCUI ($/AVAQ gagnée)
FABRICANT				
SCÉNARIO SECONDAIRE[a]	6,80	5,01	884 955	176 668
INESSS				
SCÉNARIO EXPLORATOIRE A[a,b]	6,60	4,37	1 464 418	334 751[c]
SCÉNARIO EXPLORATOIRE B[a,b]	6,60	4,33	2 623 470	605 500[c]
SCÉNARIO EXPLORATOIRE C[a,b]	3,27	2,36	1 878 937	794 781[c]
Pour atteindre les RCUI ci-dessous, le prix de vente garanti soumis de l'avapritinib doit être réduit d'au moins :				
50 000 $/AVAQ gagnée				55, 71, 66 %
100 000 $/AVAQ gagnée				46, 65, 61 %



ΔAVAQ : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; ΔAVG : Différence d'années de vie gagnées; ΔCoût : Différence de coût; MSAv : Mastocytose systémique avancée; MSSS : Ministère de la Santé et des Services sociaux; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental.

a Analyse probabiliste qui repose sur 2 000 tirages de valeurs aléatoires à partir de lois de probabilité spécifique pour chacun des paramètres de l'analyse.

b D'autres modifications, de moindre importance, ont été apportées au scénario de référence du fabricant, notamment quant aux coûts d'acquisition de la midostaurine.

c L'utilisation de la perspective sociétale a un impact marginal sur les résultats. Par ailleurs, les RCUI obtenus selon une approche déterministe sont de 384 229, 608 440 et 827 460 $/AVAQ gagnée, pour les scénarios A, B et C, respectivement.

Rappelons que la midostaurine n'a jamais fait l'objet d'une évaluation par l'INESSS pour cette indication et que son efficience n'a donc pas été évaluée par l'Institut pour cette indication. Toutefois, ce traitement a été évalué par l'Agence des médicaments du Canada (CDA-AMC) (pCODR 2020) et il a été jugé inefficient par rapport aux traitements standards, soit la cladribine, la cytarabine, l'interféron et l'hydroxyurée (RCUI de 1 056 688 $/AVAQ gagné).

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

Conséquences sur la santé de la population et sur le système de santé et des services sociaux

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire évaluant l'inscription de l'avapritinib pour le traitement des patients atteints de MSAv soumise par le fabricant a été appréciée par l'INESSS. Il a ensuite réalisé son analyse à partir de son propre modèle. Les principales hypothèses de ces analyses, leurs différences, les limites et incertitudes ainsi que les résultats obtenus sont présentés ci-dessous.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Valeurs (valeurs autres)	
	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
POPULATION INCIDENTE		
Incidence annuelle de la MSAv	[redacted] %	0,00006 %
Proportion de patients qui sont couverts par la RAMQ	[redacted] %	70 % (60 et 80 %)
Proportion de patients qui reçoivent un traitement de 1re intention	[redacted] %	75 % (85 %)
POPULATION PRÉVALENTE		
Prévalence annuelle de la MSAv	[redacted] %	0,0004 %
Proportion de patients qui sont couverts par la RAMQ	[redacted] %	70 % (60 et 80 %)
Proportion de patients qui reçoivent un traitement de 1re intention	[redacted] %	36 %
Proportion de patients qui reçoivent un traitement de 2e intention ou plus	[redacted] %	64 %
Nombre annuel de personnes admissibles au traitement (sur 3 ans) 1re intention 2e intention Total	[redacted]	 11, 15, 19 13, 13, 13 24, 28 et 32
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Répartition du marché (sur 3 ans) : <u>1re intention</u> Cladribine Peginteréfron Imatinib Midostaurine <u>2e intention</u> Cladribine Peginteréfron Imatinib Midostaurine	 [redacted] % [redacted] % [redacted] % [redacted] % [redacted] % [redacted] % [redacted] % [redacted] %	 15 % s. o. s. o. 85 % 100 % s. o. s. o. s. o.
Parts de marché prévues de l'avapritinib (sur 3 ans) 1re intention 2e intention	 [redacted] % [redacted] %	 70, 80 et 90 % 70, 80 et 90 % (±10 %)
Principale provenance de ces parts de marché 1re intention 2e intention	 [redacted]	 Midostaurine et cladribine Cladribine
COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT		
Coût moyen par personne traitée (sur 3 ans) Avapritinib Cladribine Peginteréfron Imatinib Midostaurine	 [redacted] $ [redacted] $ [redacted] $ [redacted] $ [redacted] $	 1 476 396 $ 10 198 $ s. o. s. o. 844 600 $

MSAv : Mastocytose systémique avancée; s. o. : Sans objet.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

Principales différences entre l'analyse du fabricant et celle de l'INESSS

- Perspectives retenues : L'INESSS a opté pour une approche à 2 perspectives afin de bien refléter l'ensemble des coûts qui seront engendrés sur le système advenant l'inscription de l'avapritinib.
  - Perspective des coûts en médicaments inscrits : Dans ce scénario, seuls les coûts des médicaments actuellement inscrits pour cette indication sont considérés. Ainsi, comme il n'y a pas de standard de soins actuellement au Québec et qu'aucun traitement n'a fait l'objet d'une évaluation par l'INESSS ou n'est inscrit pour cette indication, seuls les coûts de l'avapritinib sont pris en compte.
  - Perspective élargie des coûts en médicaments (mesures exceptionnelles) : Bien qu'il n'y ait aucun standard de soins établi, certains traitements sont actuellement utilisés en pratique clinique, et ce, même si ces derniers n'ont pas fait l'objet d'une évaluation par l'INESSS. Ainsi, ce scénario prend en compte le remboursement de la midostaurine par la mesure du patient d'exception de la RAMQ ainsi que l'utilisation de la cladribine en établissement par l'entremise des comités pour nécessité médicale particulière.
- Population admissible au traitement : L'INESSS, comme le fabricant, a retenu une approche épidémiologique afin de circonscrire la population admissible au traitement et a ajusté certaines des hypothèses émises. En effet, selon l'avis des cliniciens consultés, l'INESSS a ajusté la proportion de patients incidents qui reçoivent un traitement de 1re intention (75 % au lieu de [redacted] %). La proportion de patients couverts par le régime d'assurance médicaments a également été modifiée. Le fabricant a estimé que [redacted] % de la population visée serait couverte, et ce, indépendamment de l'intention de traitement. Toutefois, l'INESSS estime plutôt une valeur de 70 % à partir des données tirées de l'outil de recherche de l'information statistique (ORIS) de la RAMQ.
- Répartition actuelle du marché et parts de marché : La répartition du marché retenue par le fabricant a été modifiée par l'INESSS afin de mieux refléter la pratique clinique actuelle au Québec. Selon les cliniciens consultés, la midostaurine est l'agent qui est principalement utilisé en 1re intention de traitement et la cladribine est également utilisée, de manière moins importante. De plus, en raison du besoin de santé, des parts de marché supérieures sont retenues par l'INESSS.
- Coûts des traitements : Les coûts de la cladribine et de la midostaurine ont été ajustés dans l'analyse de l'INESSS. Ceux-ci ont été obtenus à partir de la base de données Canadian Drug Store and Hospital Purchases (CDH) d'IQVIA[MC] et des données médico-administratives de la RAMQ. Notons que les coûts de ces traitements ont seulement été considérés dans la perspective qui inclut les mesures exceptionnelles de remboursement.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

Impacts budgétaires de l'inscription de l'avapritinib sur la *Liste des médicaments* pour le traitement de la MSAv

Perspective des budgets de la RAMQ et des établissements de santé		An 1	An 2	An 3	Total
FABRICANT	Nombre de personnes	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Impact brut[a,b]	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
	Impact net[c]	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
INESSS	Nombre de personnes	3	12	17	17[d]
	Impact brut[a,b]	1 450 836 $	5 223 024 $	5 271 372 $	11 945 232 $
	Impact net[c]	1 476 396 $	5 315 040 $	5 364 240 $	12 155 676 $
	Impact net – Mesures exceptionnelles[e]	452 678 $	3 615 642 $	3 067 320 $	7 135 640 $
	Analyses de sensibilité déterministes		Scénario inférieur[f]		8 075 892 $
			Scénario supérieur[g]		16 255 152 $

MSAv : Mastocytose systémique avancée.

a À des fins de simplification, ces coûts sont présumés entièrement assumés par la RAMQ, alors que dans les faits, certaines catégories de bénéficiaire en assument une partie par le biais d'une franchise et d'une coassurance. Également, les établissements de santé peuvent en assumer une partie à l'amorce du traitement ou en cas d'hospitalisation.

b Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

c Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste, le cas échéant.

d Nombre total de personnes qui auront amorcé le traitement sur 3 ans.

e Les estimations prennent en compte le remboursement de la midostaurine par la mesure du patient d'exception de la RAMQ ainsi que l'utilisation de la cladribine en établissement par l'entremise des comités pour nécessité médicale particulière.

f Les estimations sont réalisées, sur l'impact net, en tenant compte d'une réduction absolue de 10 % de la proportion de patients couverts par la RAMQ (60 %) ainsi que d'une diminution relative de 10 % des parts de marché de l'avapritinib (63, 72 et 81 % sur 3 ans).

g Les estimations sont réalisées, sur l'impact net, en tenant compte d'une augmentation absolue de 10 % de la proportion de patients couverts par la RAMQ (80 %) et de la proportion de patients qui reçoivent un traitement de 1re intention (85 %) ainsi que d'une augmentation relative de 10 % des parts de marché de l'avapritinib (77, 88 et 99 % sur 3 ans).

[Retour à la recommandation]
[Retour aux principaux constats et incertitudes]
[Retour à la délibération]

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

Agence Canadienne des médicaments. Comité d'experts en examen du PPEA. Recommandation finale au sujet de la midostaurine (Rydapt) dans le traitement de la mastocytose systémique.

Arber AD, Orazi A, Hasserjian RP, et coll. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. Blood 2022; 140(11): 1200–1228.

Barete S, Lortholary A, Damaj G, et coll. Long-term efficacy and safety of cladribine (2-CdA) in adult patients with mastocytosis. Blood 2015;126(8):1009-1016.

Cohen SS, Skovbo S, Vestergaard H, et coll. Epidemiology of systemic mastocytosis in Denmark. British Journal of Haematology, 2014; 166 : 521–528.

De Angelo DJ, George TI, Linder A, et coll. Efficacy and safety of midostaurin in patients with advanced systemic mastocytosis: 10-year median follow-up of a phase II trial. Leukemia 2018;32:470–478

DeAngelo DJ, Radia DH, George TI, et coll. An Updated Analysis on Safety and Efficacy of Avapritinib in Patients with Advanced Systemic Mastocytosis from the Explorer Clinical Study: Long-Term Efficacy and Safety. 64th ASH annual meeting 2022. [En ligne] Disponible à: https://www.blueprintmedicines.com/wp-content/uploads/2022/12/Blueprint-Medicines-ASH-2022-Avapritinib-AdvSM-EXPLORER-Update-Poster.pdf

DeAngelo DJ, Radia DH, George TI, et coll. Safety and efficacy of avapritinib in advanced systemic mastocytosis: the phase 1 EXPLORER trial. Nature medicine 2021; 27:4183-2191.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

European Medicines Agency, EPAR Product information, midostaurine, 2017 (mise à jour 2024). Disponible à : Rydapt | European Medicines Agency (EMA)

Gotlib J. Available and emerging ther apies for bona fide advanced systemic mastocytosis and primary eosinophilic neoplasms. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2022(1):34-46.

Gotlib J, Kluin-Nelemans HC, George TI, et al. Efficacy and Safety of Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis. N Engl J Med. 2016;374(26):2530-2541.

Gotlib J, Pardadani A, Akin C, et coll. International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) & European Competence Network on Mastocytosis (ECNM) consensus response criteria in advanced systemic mastocytosis. Blood 2013, 121(13): 2393- 2401.

Gotlib J, Reiter A, Radia D, et coll. Avapritinib in patients with advanced systemic mastocytosis (AdvSM): Efficacy and safety analyses from the phase 2 PATHFINDER study with 2-year follow-up. European Hematology Congress 2023. [En ligne] Disponible à: https://library.ehaweb.org/eha/2023/eha2023-congress/385473/jason.gotlib.avapritinib.in.patients.with.advanced.systemic.mastocytosis.html?f=

Gotlib J, Reiter A, Radia DH. Efficacy and safety of avapritinib in advanced systemic mastocytosis: interim analysis of the phase 2 PATHFINDER trial. Nat Med. 2021; 27(12): 2192–2199.

Jennings SV, Slee VM, Zack R, et coll. Patient Perceptions in Mast Cell Disorders. Immunol Allergy Clin N Am 2018; 38: 505–525.

Khoury JD, Solary E, Abla O, et coll. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms. Leukemia 2022;36:1703–1719.

Kennedy VE, Perkins C, Reiter A, et coll. Mast cell leukemia: clinical and molecular features and survival outcomes of patients in the ECNM Registry. Blood Advances 2023; 7(9): 1713-1724.

Lee 2023 HJ. Recent advances in diagnosis and therapy in systemic mastocytosis. Blood Res 2023;58(S1): 96-S108.

Levedahl KH, Nilsson A, Ungerstedt J, et coll. Living with systemic mastocytosis: Balancing between vulnerability and resilience: A qualitative study. European Journal of Oncology nursing 2022; 60:102172.

Lim KH, Pardanani A, Butterflied JG, et coll.Cytoreductive therapy in 108 adults with systemic mastocytosis: Outcome analysis and response prediction during treatment with interferon-alpha, hydroxyurea, imatinib mesylate or 2-chlorodeoxyadenosine. Am. J. Hematol 2009;84:790–794.

Lubke J, Christen D, Schwaab J, et coll. Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Advanced Systemic Mastocytosis: A retrospective analysis of the DRST and GREM registries. Leukemia 2024;38:810–821.

Orphanet. Agressive systemic mastocytose 2020. [En ligne. consulté de 2024-10-28] Disponible à: https://www.orpha.net/en/disease/detail/98850#:~:text=Disease%20definition,leukemia%20or%20another%20hematologic%20neoplasm.

Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2023 update on diagnosis, risk stratification and management. Am J Hematol 2023;98:1097–1116.

Pilkington H, Smith S, Roskell N, et coll. Indirect treatment comparisons of avapritinib versus midostaurin for patients with advanced systemic mastocytosis. Future Oncology 2022, 18(13), 1583–1594

Reiter A, Gotlib J, Alvarez-Twose, I, et coll. Efficacy of avapritinib versus best available therapy in the treatment of advanced systemic mastocytosis. Leukemia 2022; 36:2108–2120.

Reiter A, Gotlib J, Radia D, MPN-274 Avapritinib in Patients With Advanced Systemic Mastocytosis (AdvSM): Efficacy and Safety Analysis From the Phase 2 PATHFINDER Study With 3-Year Follow-up. European Hematology Association (EHA) Conference 2024; 24 (S1): 425-426.

Schwaab J, Hartmann NCO, Naumann N, et coll. Importance of Adequate Diagnostic Workup for Correct Diagnosis of Advanced Systemic Mastocytosis. J Allergy Clin Immunol Pract 2020:3121-3127

Shomali W, Gotlib J. Response Criteria in Advanced Systemic Mastocytosis: Evolution in the Era of KIT Inhibitors. Int. J. Mol. Sci. 2021; 22: 2983.

Sperr WR, Kundi M, Alvarez-Twose I, et al. International prognostic scoring system for mastocytosis (IPSM): a retrospective cohort study. Lancet Haematol 2019;6:e638-e649.

Taylor F, Li X, Yip , et coll. Psychometric evaluation of the Advanced Systemic Mastocytosis Symptom Assessment Form (AdvSM-SAF). Leukemia Research 108 (2021) 106606

Veitch S, Radia DH. Recent Advances in the Therapeutic Management of Advanced Systemic Mastocytosis. Diagnostics 2024, 14, 80.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

Valent P, Akin C, Sperr WR, et coll. New Insights into the Pathogenesis of Mastocytosis: Emerging Concepts in Diagnosis and Therapy. Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis. 2023. 18:361–86.

Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, seules les plus pertinentes sont présentées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).