

Recommandation en vue du remboursement

Avapritinib (Ayvakyt)

Indication : Dans le traitement de la mastocytose systémique avancée chez l'adulte, notamment de la mastocytose systémique agressive, de la mastocytose systémique associée à un néoplasme hématologique ou de la leucémie à mastocytes.

Promoteur : Medison Pharma Canada

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions.

Résumé

Quelle est notre recommandation concernant le remboursement d'Ayvakyt?

L'Agence des médicaments du Canada (CDA-AMC) recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Ayvakyt dans le traitement de la mastocytose systémique avancée (MSAv) chez l'adulte, notamment de la mastocytose systémique agressive (MSA), de la mastocytose systémique associée à un néoplasme hématologique (MS-NH) ou de la leucémie à mastocytes (LM), sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Ayvakyt ne doit être remboursé que chez les adultes atteints de MSAv ayant reçu un diagnostic de MSA, de MS-NH ou de LM selon les critères de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), dont l'indice fonctionnel ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), qui estime la capacité à réaliser les activités quotidiennes, est de 0 (pas de symptômes, pleine activité) à 3 (symptômes, personne alitée ou confinée à un fauteuil au moins 50 % des heures d'éveil). Les patients atteints de MSAv présentant une faible numération plaquettaire ne sont pas admissibles au traitement par Ayvakyt.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Ayvakyt ne doit être remboursé que s'il est prescrit par une équipe médicale avec expertise dans le diagnostic, le traitement et l'évaluation de la réponse chez les personnes atteintes de la MSAv. Il ne doit être remboursé que si son prix est réduit et si la faisabilité économique de son adoption est examinée.

Pourquoi CDA-AMC formule-t-elle cette recommandation?

- Les données probantes issues de deux essais cliniques indiquent que le traitement par Ayvakyt entraîne une réduction de la taille de la tumeur, voire sa disparition, et que la réponse au traitement est durable chez les patients atteints de MSAv.
- Ayvakyt répond à certains besoins des patients car il s'agit d'une option de traitement supplémentaire pouvant améliorer la maîtrise de la maladie.
- À la lumière de l'évaluation menée par CDA-AMC sur les données d'économie de la santé, Ayvakyt ne représente pas une bonne valeur pour le système de santé au prix courant accessible au public. Une réduction du prix est donc requise.

Résumé

- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, Ayvakyt devrait coûter aux régimes d'assurance médicaments publics environ 149 millions de dollars sur les trois prochaines années.

Autres renseignements

Qu'est-ce que la mastocytose systémique avancée?

La MSAv est une maladie rare caractérisée par la surproduction et l'accumulation de mastocytes (un type de globules blancs) dans la moelle osseuse et d'autres parties du corps. La surproduction de ces cellules peut provoquer divers symptômes, tels que de l'urticaire ou des éruptions cutanées, des douleurs osseuses et musculaires, de la fatigue, de la diarrhée, des nausées, des vomissements, des réactions allergiques, de l'anxiété et de la dépression. Au Canada, le taux d'incidence estimé de la MSAv est de 0,06 cas pour 100 000 adultes.

Besoins non comblés en contexte de mastocytose systémique avancée

Il existe un besoin de traitements efficaces offrant une amélioration de la maîtrise de la maladie, une réduction des symptômes et une amélioration de la qualité de vie, et s'accompagnant d'un nombre réduit d'effets indésirables.

Combien coûte Ayvakyt?

Le traitement par Ayvakyt devrait coûter environ 37 614 \$ par cycle de 28 jours (490 362,40 \$ par année).

Recommandation

Le Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (CEEP) recommande le remboursement de l'avapritinib dans le traitement de la mastocytose systémique avancée (MSAv), notamment de la mastocytose systémique agressive (MSA), de la mastocytose systémique associée à un néoplasme hématologique (MS-NH) ou de la leucémie à mastocytes (LM) chez l'adulte, sous réserve des conditions énumérées au [tableau 1](#).

Justification

Le CEEP reconnaît que les patients atteints de MSAv sont peu nombreux et qu'il existe un important besoin d'options de traitement supplémentaires, étant donné le sombre pronostic et la morbidité importante associés à cette maladie. Les données probantes issues de deux essais cliniques multicentriques, ouverts et à un seul groupe – l'essai de phase II PATHFINDER et l'essai de phase I EXPLORER – indiquent que le traitement par l'avapritinib peut entraîner une amélioration d'importance clinique du taux de réponse globale (TRG) chez les patients atteints de MSAv. Au total, 105 patients de l'essai PATHFINDER et 21 de l'essai EXPLORER ont reçu la posologie approuvée par Santé Canada. Dans l'essai PATHFINDER, le TRG, critère d'évaluation principal, est de [redacted] et a atteint le seuil prédéfini (ayant dépassé l'hypothèse nulle de 28 %, à la date limite de collecte des données du 23 juin 2020). Les réponses semblent durables (durée médiane de la réponse non atteinte; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 37,1 mois à non estimable). Dans l'essai EXPLORER, visant principalement à déterminer la dose, les résultats sont comparables. Selon le CEEP, le profil d'innocuité de l'avapritinib est maîtrisable, mais il existe un risque d'hémorragie intracrânienne et de troubles cognitifs, qui nécessiteraient une surveillance adéquate et des ajustements posologiques adaptés.

Les patients soulignent le besoin de traitements efficaces qui réduisent les symptômes de la maladie, entraînent peu d'effets indésirables et améliorent la qualité de vie. Selon le CEEP, l'avapritinib pourrait répondre aux besoins des patients en ce qui concerne l'amélioration de la maîtrise de la maladie et l'accès à un traitement supplémentaire. Bien que l'avapritinib ne semble pas avoir de répercussions négatives sur la qualité de vie liée à la santé (QVLS) ni sur la gravité des symptômes, aucune conclusion définitive ne peut être tirée en raison du devis ouvert des essais et de la nature non comparative des analyses.

Malgré l'incertitude associée aux résultats des comparaisons de traitement indirectes (CTI) due aux limites méthodologiques, les effets sur la survie globale (SG), le TRG, la rémission complète (RC) et la durée du traitement sont cohérents et donnent l'avantage à l'avapritinib par rapport aux comparateurs pertinents (midostaurine et meilleur traitement possible [MTP]) chez les patients atteints de MSAv.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Amorce du traitement		
1. Le traitement par l'avapritinib est remboursé chez l'adulte (18 ans ou plus) qui satisfait tous les critères suivants : 1.1. diagnostic confirmé de MSA, de MS-NH ou de LM selon les critères de l'OMS ^a ; 1.2. indice fonctionnel ECOG de 0 à 3.	Les données probantes issues des essais PATHFINDER et EXPLORER indiquent que l'avapritinib entraîne des réponses cliniques bénéfiques chez les patients répondant à ces critères.	Des conférences multidisciplinaires faisant appel à des spécialistes régionaux ou provinciaux possédant une expertise dans le diagnostic et la prise en charge de la MSAV pourraient permettre d'optimiser l'emploi de l'avapritinib chez la population de patients souhaitée.
2. Les patients ne correspondent pas aux cas de figure suivants : 2.1. numération plaquettaire inférieure à 50 000/μl ou une ou plusieurs transfusions de plaquettes; 2.2. risque d'hémorragie intracrânienne élevé (selon le jugement de la personne clinicienne); 2.3. une tumeur cérébrale maligne primitive ou métastases.	Les essais PATHFINDER et EXPLORER ne fournissent pas de données probantes à l'appui d'un effet bénéfique ou de l'innocuité du traitement par l'avapritinib chez les patients correspondant à ces cas de figure, car ils n'étaient pas admissibles à ces essais.	Le risque d'hémorragie intracrânienne est plus élevé lorsque la numération plaquettaire est inférieure à 50 000/μl. Les mesures visant à réduire au minimum ce risque sont notamment la surveillance de la numération plaquettaire et l'arrêt du traitement en cas de thrombocytopenie importante (numération plaquettaire inférieure à 50 000/μl).
Arrêt		
3. Le traitement par l'avapritinib cesse en cas d'intolérance ou de progression de la maladie.	Dans les essais PATHFINDER et EXPLORER, les patients connaissant une progression de la maladie, devant commencer d'autres traitements cytoréducteurs ou présentant des effets toxiques intolérables devaient arrêter le traitement par l'avapritinib.	—
Prescription		
4. L'avapritinib est prescrit par une équipe médicale ayant accès à une expertise dans le diagnostic, le traitement et l'évaluation de la réponse chez les personnes atteintes de la MSAV.	Cette condition vise à s'assurer que le traitement est prescrit aux personnes chez qui il est approprié et que les effets indésirables sont maîtrisés de façon optimale et rapide.	—
5. L'avapritinib n'est pas remboursé s'il est utilisé en combinaison avec d'autres traitements à action générale en contexte de MSAV.	Les essais PATHFINDER et EXPLORER ne fournissent pas de données probantes appuyant l'utilisation de l'avapritinib en combinaison avec d'autres traitements à action générale. Durant ces essais, le recours aux soins palliatifs et au traitement symptomatique était autorisé.	—
Prix		
6. Le prix est réduit.	Le rapport cout/efficacité de l'avapritinib est très incertain. CDA-AMC n'a pas été en mesure	—

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
	<p>d'établir un scénario de référence robuste. Les données probantes cliniques sont très incertaines et manquent de validité apparente. CDA-AMC a entrepris de nouvelles analyses portant sur les populations traitées en première intention ainsi qu'en deuxième intention et au-delà, en appliquant différentes distributions paramétriques à la SG et à la SSP dans la population traitée par l'avapritinib en première intention et en retirant la midostaurine des coûts des MTP administrés en deuxième intention et ultérieurement. Ces analyses reposent sur des modifications des valeurs des paramètres du modèle et des hypothèses, effectuées en consultation avec les cliniciens experts. Elles indiquent qu'une réduction de prix d'au moins 87 % est nécessaire pour atteindre un RCED de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée.</p>	
Faisabilité de l'adoption		
7. La faisabilité économique de l'adoption de l'avapritinib est examinée.	Au prix soumis, l'impact budgétaire différentiel de l'avapritinib devrait être supérieur à 40 millions de dollars la deuxième et la troisième année.	—

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; CDA-AMC = Agence des médicaments du Canada; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; LM = leucémie à mastocytes; MSA = mastocytose systémique agressive; MS-NH = mastocytose systémique associée à un néoplasme hématologique; MTP = meilleur traitement possible; RCED = rapport cout/efficacité différentiel; SG = survie globale; SSP = survie sans progression

* Gotlib, J., Pardanani, A., Akin, C., Reiter, A., George, T., Hermine, O., et coll. « International Working Group–Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) and European Competence Network on Mastocytosis (ECNM) consensus response criteria in advanced systemic mastocytosis ». *Blood*. 2013; vol. 121, no 13):2393 à 2401.

Les résultats des analyses pharmacoéconomiques supplémentaires réalisées par l'Agence des médicaments du Canada (CDA-AMC) demeurent très incertains et sujets à des biais, dont le sens et l'ampleur sont inconnus en raison de la portée limitée des données probantes cliniques et de la méthode analytique utilisée par le promoteur. Le Comité examine d'autres analyses menées par CDA-AMC, estimant le rapport cout/efficacité de l'avapritinib comparativement au MTP (panier pondéré de traitements comprenant la cladribine, le peginterféron alfa-2a et l'imatinib) dans l'ensemble de la population traitée en première intention, et de l'avapritinib par rapport au MTP (panier pondéré de traitements comprenant la cladribine, le peginterféron alfa-2a, l'imatinib et la midostaurine) dans l'ensemble de la population traitée en deuxième intention ou ultérieurement, en se fondant sur les données de l'analyse de pondération par probabilité inverse de traitement utilisée par le promoteur. Si l'on se fie au prix soumis par le promoteur pour l'avapritinib et aux prix courants accessibles au public pour les autres médicaments, le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) par rapport au MTP est estimé à 435 876 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée dans l'ensemble de la population traitée en première intention, et à 660 217 \$ l'AVAQ

gagnée dans l'ensemble de la population traitée en deuxième intention ou ultérieurement. Une réduction de prix serait nécessaire pour atteindre un RCED de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée; cependant, étant donné l'incertitude importante associée à l'analyse économique, il se peut qu'une réduction de prix plus importante soit nécessaire.

Points de discussion

- Le CEEP délibère sur l'avapritinib à la lumière des critères d'important besoin à combler décrits dans la section 9.3.1 des [Procédures relatives aux examens en vue du remboursement](#) (lien en anglais). Prenant connaissance des commentaires des cliniciens experts et des patients, le CEEP reconnaît que la MSAv est une maladie rare et grave qui nécessite des options de traitement efficaces supplémentaires, et il souligne les défis liés à la réalisation d'essais cliniques randomisés chez la population cible de patients. Les données probantes disponibles sur l'efficacité et l'innocuité proviennent d'essais non comparatifs et leur évaluation par l'approche GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) révèle un « très faible » degré de certitude. Si l'on soupèse les limites des données probantes et l'important besoin non comblé chez cette population, les données probantes permettent raisonnablement de penser que l'avapritinib peut réduire la morbidité et la mortalité associées à la MSAv.
- Le CEEP se penche sur le pronostic sombre de la MSAv, le besoin de traitements efficaces et l'incertitude des données probantes. En accord avec les cliniciens experts, le Comité reconnaît que le TRG et la durée de la réponse observés dans l'essai PATHFINDER semblent convaincants, durables et que ces résultats sont importants d'un point de vue clinique pour les patients, compte tenu du manque actuel d'options de traitement efficaces. L'essai EXPLORER donne des résultats comparables à ceux de l'essai PATHFINDER; cependant, les données relatives au TRG ne proviennent que de 17 patients ayant reçu la dose approuvée par Santé Canada, ce qui limite l'interprétation des résultats chez cette cohorte de petite taille.
- Le CEEP examine les comparaisons de traitement indirectes (CTI) soumises par le promoteur, dont une comparaison indirecte ajustée par appariement (CIA) non ancrée publiée entre l'avapritinib et la midostaurine, et une étude observationnelle comparant l'avapritinib à la midostaurine ou au MTP (panier de traitements comprenant la cladribine, l'imatinib et l'interféron, avec ou sans midostaurine) en situation réelle. Les résultats semblent cohérents quant au sens de l'effet pour ce qui est de la réponse (TRG et RC), de la SG et de la durée du traitement et donnent l'avantage à l'avapritinib par rapport à la midostaurine et au MTP, bien que des limites importantes minent les données probantes. Parmi les limites relevées dans les analyses, notons l'hétérogénéité des sources de données et des caractéristiques des patients, des données manquantes ou non mesurées pour les facteurs de pronostic et les modificateurs de l'effet thérapeutique, les échantillons de petite taille, le faible nombre d'évènements, les différences dans les durées de suivi et le caractère incomplet des données sur la survie. En outre, l'ampleur du bénéfice comparatif de l'avapritinib est très incertaine compte tenu des limites des comparaisons indirectes disponibles.

- En ce qui concerne le profil d'innocuité observé avec l'avapritinib, le devis non randomisé des essais PATHFINDER et EXPLORER rend difficile l'interprétation des événements liés à l'innocuité attribuables au médicament, puisque tous les patients ont reçu le même traitement. Selon le CEEP et les cliniciens experts, la fréquence et la gravité des événements indésirables semblent acceptables dans l'ensemble. Les effets indésirables survenus pendant le traitement les plus courants sont l'œdème, l'anémie, la diarrhée, les nausées, la fatigue, les vomissements, les effets cognitifs (les plus fréquents étant les troubles de la mémoire, les troubles cognitifs et l'état confusionnel) et la thrombocytopénie. Le Comité note le risque d'hémorragie intracrânienne et de troubles cognitifs, qui nécessiteraient une surveillance adéquate et des ajustements posologiques adaptés.

Pour connaître le contenu des sections **Contexte**, **Sources d'information utilisées par le Comité**, **Points de vue des parties prenantes**, **Données probantes cliniques** et **Données probantes économiques**, veuillez consulter la recommandation anglaise.

Comité d'experts en examen du PPEA

Membres du Comité

Les D^s Maureen Trudeau (présidente), Phillip Blanchette, Kelvin Chan, Matthew Cheung, Michael Crump, Jennifer Fishman, Yoo-Joung Ko, Christian Kollmannsberger, Catherine Moltzan, Anca Prica, Adam Raymakers, Patricia Tang, Marianne Taylor et W. Dominika Wranik, MM. Daryl Bell et Terry Hawrysh, et M^{me} Amy Peasgood.

Date de la réunion : Le 11 septembre 2024

Absences : Deux membres sont absents.

Conflits d'intérêts : Aucun.



Canada's Drug Agency
L'Agence des médicaments du Canada
Drugs, Health Technologies and Systems. Médicaments, technologies de la santé et systèmes.

ISSN : 2563-6596

L'Agence des médicaments du Canada (CDA-AMC) est une organisation pancanadienne de la santé. Créés et financés par les gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, nous sommes chargés d'améliorer la coordination, l'harmonisation et la valeur publique au sein du paysage des médicaments et des technologies de la santé au pays. Nous fournissons aux dirigeants des systèmes de santé des données probantes et des conseils indépendants pour les aider à prendre des décisions éclairées sur les médicaments, les technologies de la santé et les systèmes de santé, et nous collaborons avec des partenaires nationaux et internationaux afin de renforcer notre influence collective.

Avis de non-responsabilité : Bien que CDA-AMC ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité du contenu au moment de la publication, elle décline toute responsabilité à cet égard. L'utilisation de ces renseignements est soumise au présent avis et aux modalités d'utilisation disponibles au cda-amc.ca/fr.

L'information que renferme le présent document est rendue accessible à titre informatif et éducatif seulement, et ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge chez un patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel dans un contexte de prise de décisions. Vous acceptez l'entière responsabilité de l'utilisation des renseignements et vous vous y fiez à vos propres risques.

CDA-AMC n'appuie ou ne promeut aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de CDA-AMC. L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (en activité sous le nom de CDA-AMC) et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au document.

Toute question ou demande d'information sur ce rapport peut être adressée à demandes@cda-amc.ca.