

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Fostamatinib (Tavalisse)

Indication : Dans le traitement de la thrombopénie immune chronique chez l'adulte ayant présenté une réponse insuffisante aux autres traitements.

Promoteur : Medison Pharma Canada

Recommandation finale : Ne pas rembourser

ISSN : 2563-6596

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement de Tavalisse?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de ne pas rembourser Tavalisse dans le traitement de la thrombopénie immune (TPI) chronique chez l'adulte.

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

- Des données probantes issues de deux essais cliniques montrent que, après 24 semaines de traitement, Tavalisse n'a qu'une efficacité modeste pour améliorer la probabilité de maintenir une numération plaquettaire supérieure à 50 000/ μ l; de plus, le traitement ne réduit pas significativement la fréquence ou la gravité des saignements comparativement au placebo, et on ignore s'il améliore la qualité de vie liée à la santé (QVLS).
- Les patients font valoir un besoin de traitements qui pourraient atténuer les symptômes, réduire la fréquence des saignements et améliorer d'autres mesures de la qualité de vie; les données probantes ne suffisent pas à montrer que Tavalisse répond à ce besoin.

Autres renseignements

Qu'est-ce que la thrombopénie immune chronique?

La TPI chronique est une affection de longue durée au cours de laquelle le système immunitaire détruit les plaquettes sanguines. Les plaquettes jouent un rôle indispensable dans la formation des caillots sanguins et l'arrêt des saignements. Les patients atteints de TPI chronique ont un faible nombre de plaquettes et peuvent souffrir de fatigue et d'ecchymoses, et saigner facilement. On ignore combien de personnes sont atteintes de TPI chronique au Canada. Une revue non systématique d'études internationales effectuée en 2010 indique que l'incidence de la TPI chronique chez les adultes est d'environ 3,3 cas pour 100 000 personnes par année, alors que la prévalence est de 10 cas pour 100 000 personnes.

Besoins non comblés en contexte de thrombopénie immune chronique

Tous les patients ne répondent pas aux traitements existants, et même en cas de rémission, celle-ci n'est pas garantie sur le long terme. Il est donc nécessaire d'accroître le nombre de traitements efficaces, faciles à administrer et associés à un faible risque d'effets indésirables.

Combien coûte Tavalisse?

Le traitement par Tavalisse devrait coûter annuellement entre 59 035 \$ et 88 553 \$ par patient.

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS ne recommande pas le remboursement du fostamatinib dans le traitement de la thrombopénie immune (TPI) chronique chez l'adulte ayant présenté une réponse insuffisante aux autres traitements.

Justification

Deux essais comparatifs randomisés (ECR) (FIT1, n = 76; et FIT2, n = 74) semblent indiquer que le fostamatinib pourrait augmenter la probabilité d'obtenir une réponse plaquettaire stable après 24 semaines de 14 % à 18 % par rapport au placebo. Cependant, seuls les résultats de l'essai FIT1 ont atteint la signification statistique. Aucune différence significative dans les scores hémorragiques n'a été observée. La nécessité de recourir à un traitement de secours a été réduite de 11 % à 19 % avec le fostamatinib par rapport au placebo, et ce, à divers moments, mais la signification statistique n'a pas été évaluée. L'effet du fostamatinib sur la QVLS n'a pas été clairement établi dans le cadre des essais. Aucun des essais n'a comparé le fostamatinib aux options thérapeutiques actuellement offertes contre la TPI. Des comparaisons de traitements indirects publiées et soumises par le promoteur portant sur des agonistes des récepteurs de la thrombopoïétine (AR-TPO) et sur le rituximab comportaient de nombreuses limites, ce qui n'a pas permis de tirer de conclusions définitives. Les patients ont fait valoir le besoin de traitements pouvant réduire les symptômes et la fréquence des événements hémorragiques et améliorer d'autres mesures de la qualité de vie (QV) par rapport aux traitements existants, ce qui n'a pas été démontré avec le fostamatinib.

Points de discussion

- La numération plaquettaire est un indicateur de substitution couramment utilisé et accepté par les médecins pour l'évaluation clinique du risque de saignement et de la réponse du patient au traitement. Cependant, le lien entre le nombre seuil de plaquettes et les saignements dans cette population de patients n'a pas été établi avec certitude. D'autres résultats jugés importants par les patients et les cliniciens, comme les symptômes hémorragiques et d'autres indicateurs de la QVLS, sont associés à une incertitude importante.
- Dans tous les groupes de traitement des essais FIT1 et FIT2, au départ, la numération plaquettaire médiane était comprise entre 13 500/ μ l et 21 000/ μ l, et la numération plaquettaire moyenne, entre 15 860/ μ l et 17 333/ μ l. La numération plaquettaire initiale des patients inscrits était supérieure ou seulement légèrement inférieure à la numération cible pendant l'administration du traitement, qui est d'au moins 20 000/ μ l en cas de TPI chronique (information provenant du clinicien expert et de lignes directrices de pratique clinique).
- Le CCEM souligne le manque de données comparatives, notant que les essais FIT1 et FIT2 ne comparent pas le bénéfice clinique du fostamatinib à celui des comparateurs les plus appropriés. Le Comité n'a donc pas pu tirer de conclusions quant à l'efficacité et

à l'innocuité du fostamatinib comparativement à d'autres médicaments utilisés dans le traitement de la TPI, comme les immunosuppresseurs et le rituximab.

- Le CCEM fait remarquer que le promoteur demande le remboursement du fostamatinib dans les provinces et les territoires qui remboursent les AR-TPO pour les patients qui ont présenté une réponse inadéquate à ces médicaments. Dans les essais FIT1 et FIT2, le nombre total de patients recrutés était de 150, dont un peu moins de la moitié avaient déjà reçu un AR-TPO. L'analyse effectuée chez cette population était exploratoire et portait, dans l'ensemble, sur de faibles nombres de patients. Étant donné les données probantes limitées, il manque d'éléments à l'appui de cette demande de remboursement telle qu'elle est présentée; il n'est pas possible d'établir la place du fostamatinib dans le traitement d'après les informations disponibles.
- Le CCEM a examiné les résultats des analyses groupées des essais FIT1 et FIT2. Il en a conclu que le fostamatinib n'avait qu'une efficacité modeste et que l'interprétation des résultats ne semblait pas différer selon que les analyses ont été réalisées de manière combinée ou séparément au moment de l'examen de chaque étude.
- Le taux d'utilisation d'un traitement de secours inférieur chez les patients ayant reçu le fostamatinib par rapport à ceux ayant reçu le placebo dans les essais FIT1 et FIT2 pourrait être significatif et justifier une étude plus approfondie. Toutefois, il est difficile de tirer des conclusions compte tenu des taux d'événements relativement faibles et de l'incertitude statistique.
- Étant donné l'absence de comparateurs pertinents dans l'analyse pharmacoéconomique, on ignore le rapport cout/efficacité du traitement par le fostamatinib chez la population visée par l'indication approuvée par Santé Canada; en ce qui concerne le rapport cout/efficacité chez la population visée par la demande de remboursement du promoteur, il comporte d'importantes limites.

Contexte

Santé Canada a autorisé l'emploi du fostamatinib dans le traitement de la TPI chronique chez l'adulte ayant présenté une réponse insuffisante aux autres traitements. Le fostamatinib est un inhibiteur de la tyrosine kinase splénique. Il est offert sous forme de comprimés pour administration par voie orale de 100 mg ou de 150 mg, et la dose approuvée par Santé Canada est de 100 à 150 mg par voie orale deux fois par jour.

Sources d'information utilisées par le Comité

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

- une revue systématique portant sur deux ECR menés chez des patients atteints de TPI chronique;
- les observations de patients recueillies par la Platelet Disorder Support Association (PDSA);

- les observations des régimes d'assurance médicaments publics et des organismes de lutte contre le cancer qui prennent part au processus d'examen de l'ACMTS;
- les avis de deux cliniciens spécialistes possédant une expertise dans le diagnostic et le traitement de la TPI chronique;
- les commentaires d'un groupe de 19 hématologues canadiens;
- une analyse du modèle pharmacoéconomique et du rapport soumis par le promoteur.

Points de vue des parties prenantes

Observations de patients

Dans le cadre du présent examen, l'ACMTS a reçu un exposé d'observations des patients rédigé par la PDSA. On n'y décrit pas la manière dont les données ont été recueillies, si ce n'est que les expériences des patients au sujet du fostamatinib ont été obtenues à partir du groupe Facebook de la PDSA. La présentation fait état des craintes des patients à l'égard des hémorragies menaçant le pronostic vital, des conséquences physiques et émotionnelles de la maladie (p. ex. fatigue, anxiété, dépression) et des restrictions des activités imposées par la maladie. On y indique également que la TPI chronique et son traitement perturbent la vie quotidienne et ont une incidence négative sur la QVLS. Le traitement des symptômes et l'amélioration de la QVLS représentent souvent un plus grand motif de préoccupations pour les patients que la numération plaquettaire. Il existe une myriade d'options thérapeutiques pour la prise en charge de la TPI, mais il est difficile de prévoir qui répondra à un traitement en particulier et qui y deviendra résistant au fil du temps. En outre, les traitements existants ne sont pas toujours abordables ou accessibles pour les patients. Il est donc important de pouvoir offrir aux patients des options en cas d'absence ou de perte de réponse à un traitement, ou en cas de saignements.

Observations de cliniciens

Cliniciens experts consultés par l'ACMTS

Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS indiquent que le traitement standard de première intention de la TPI comprend des corticostéroïdes, auxquels on ajoute souvent des immunoglobulines par voie intraveineuse (IV) lorsqu'une augmentation immédiate du nombre de plaquettes est nécessaire, bien que leur effet soit souvent transitoire. Les experts notent qu'une proportion importante de patients ne répondent pas aux stéroïdes et que, parmi ceux qui y répondent, beaucoup présenteront une rechute une fois la dose de stéroïdes réduite. À ce stade, la splénectomie constitue le traitement de deuxième intention classique si le patient y est candidat, l'alternative étant depuis peu le rituximab. Si la splénectomie et le rituximab sont inefficaces (ou contraindiqués), il existe de nombreux traitements de troisième intention, dont les immunosuppresseurs (azathioprine ou cyclophosphamide) et les AR-TPO (eltrombopag ou romiplostim). Les données probantes pouvant orienter le choix du traitement de deuxième ou troisième intention sont très limitées et les décisions reposent à la fois sur des considérations liées aux critères locaux de remboursement et à des facteurs propres au patient.

Le traitement vise à réduire les saignements et à prolonger la vie. L'augmentation du nombre de plaquettes sert généralement d'indicateur de substitution raisonnable pour ces deux objectifs. L'amélioration de la QVLS constitue également un objectif important.

Tous les patients ne répondent pas aux traitements offerts et, même en cas de rémission, celle-ci n'est pas garantie sur le long terme. L'accessibilité à des traitements appropriés en deuxième et en troisième intention peut également poser un problème, soit parce que tous les traitements ne sont pas remboursés dans chaque province, soit parce que les critères de remboursement diffèrent d'une province à l'autre. L'administration des traitements existants peut également représenter un défi, compte tenu de leurs effets indésirables (EI). L'accessibilité à des traitements ayant une efficacité démontrée, pratiques à administrer et associés à un faible risque d'EI comblerait donc un besoin insatisfait dans le traitement de la TPI.

En général, la splénectomie ou le rituximab peuvent être envisagés comme traitements de deuxième intention selon les lignes directrices actuelles sur la TPI. Il existe plusieurs options en troisième intention, mais l'efficacité comparative des médicaments utilisés n'est pas claire. La détermination de l'option de traitement qui convient le mieux à un patient peut donc s'avérer difficile, et la conduite thérapeutique n'est souvent pas clairement définie. Les décisions se prennent essentiellement en fonction de l'accès aux traitements. Il est également difficile de déterminer la place optimale du fostamatinib dans l'algorithme thérapeutique. Le rituximab ou la splénectomie sont des choix raisonnables en deuxième intention (on peut également envisager les AR-TPO chez certains patients). Quant au fostamatinib, compte tenu de son profil d'innocuité et de son administration par voie orale, on pourrait le considérer comme un traitement raisonnable en troisième intention et ne pas le réserver seulement aux patients qui ne répondent pas aux AR-TPO ou n'y ont pas accès, comme le propose le promoteur. Indépendamment de la place du fostamatinib dans l'algorithme thérapeutique, il serait utile pour les cliniciens de disposer de cette option de traitement pour certains patients. Les cliniciens experts notent que la population de patients atteints TPI est très hétérogène et qu'il n'est généralement pas possible, à la lumière des données disponibles et de nos connaissances actuelles de la physiopathologie de la TPI, de déterminer quels patients répondront le mieux au fostamatinib et lesquels seront les plus sensibles aux EI.

Les saignements représentent un aspect très important du traitement de la TPI, et le but ultime de tout traitement est de réduire la survenue de saignements d'importance clinique tout en améliorant la QVLS. En pratique, les cliniciens se fient à la réponse plaquettaire qui est présumée réduire le risque de saignements cliniquement pertinents, ce qui a comme avantage secondaire de réduire le besoin d'un traitement de secours. En règle générale, le traitement par le fostamatinib entraîne une augmentation de la numération plaquettaire en l'espace de 2 semaines, bien que chez certains patients, cela puisse prendre jusqu'à 12 semaines. Chez les patients qui obtiennent une réponse, les cliniciens poursuivraient probablement le traitement en procédant à une surveillance mensuelle. On considère généralement qu'une réponse est durable lorsque la numération plaquettaire se maintient entre 30 000/ μ l et 50 000/ μ l pendant un cycle de traitement (p. ex. 24 semaines). En l'absence de réponse après environ 24 semaines, les cliniciens considèrent généralement que le traitement n'est pas efficace et ils l'arrêtent. En cas de problèmes d'innocuité ou de tolérabilité du traitement, celui-ci est arrêté plus tôt habituellement, notamment s'il y a une incidence sur la QVLS du patient.

Groupes de cliniciens

Un groupe de 19 hématologues canadiens a transmis des commentaires sur le fostamatinib. Le compte rendu du groupe de cliniciens fait écho aux opinions du groupe d'experts. Le fostamatinib serait probablement utilisé en monothérapie en deuxième intention, ou au-delà, après l'échec d'un traitement de première intention. Il pourrait constituer une option de rechange aux autres traitements administrés en deuxième intention et ultérieurement. Il faudrait l'envisager avant la splénectomie, les immunosuppresseurs, le rituximab et ses biosimilaires, et l'utiliser au même moment que les traitements d'entretien tels que les AR-TPO. Le fostamatinib pourrait entraîner une meilleure réponse à un stade précoce de la maladie, et son utilisation en deuxième intention pourrait donc présenter des avantages comme la réduction des complications ou des toxicités résultant de l'exposition aux autres médicaments. Il n'en reste pas moins que les patients qui ont le plus besoin du fostamatinib sont ceux qui ont subi plusieurs rechutes en dépit des traitements.

Observations des régimes d'assurance médicaments

On a recueilli les commentaires des régimes d'assurance médicaments qui participent aux processus d'examen de remboursement de l'ACMTS. Les aspects ci-dessous sont les facteurs clés qui pourraient influencer sur la mise en œuvre d'une recommandation de l'ACMTS sur le remboursement du fostamatinib :

- problèmes liés à l'administration concomitante d'autres médicaments et au délai d'action;
- amorce du traitement;
- poursuite du traitement ou renouvellement du remboursement;
- prestation de soins.

Données probantes cliniques

Description des études

Les essais FIT1 (N = 76) et FIT2 (N = 74) sont des ECR à double insu de conception identique, de 24 semaines, qui évaluent l'efficacité et l'innocuité du fostamatinib par rapport à un placebo chez des patients atteints de TPI primaire depuis plus de 3 mois, ayant déjà reçu au moins un traitement contre la maladie et présentant au départ une numération plaquettaire inférieure à 30 000/ μ l à au moins 3 reprises au cours des 3 mois précédents. L'essai FIT1 s'est déroulé en Australie, au Canada, dans 4 pays d'Europe (Danemark, Hongrie, Italie, Pays-Bas), au Royaume-Uni et aux États-Unis, tandis que l'essai FIT2 a été mené dans des pays d'Europe (Autriche, Bulgarie, République tchèque, Allemagne, Norvège, Pologne, Roumanie et Espagne). Dans l'essai FIT1, les patients ont été répartis de façon aléatoire dans deux groupes, l'un comptant 51 patients et recevant le fostamatinib et l'autre composé de 25 patients et recevant le placebo. Dans l'essai FIT2, les patients ont été répartis aléatoirement dans un groupe recevant le fostamatinib (50 patients) et dans un groupe recevant un placebo (24 patients). Le principal critère d'évaluation de l'efficacité dans les deux essais était l'obtention d'une réponse plaquettaire stable définie comme un nombre de plaquettes égal ou supérieur à 50 000/ μ l lors de 4 des 6 dernières visites de l'étude entre les semaines 14 et 24. Ces essais ont également mesuré l'utilisation d'un traitement de secours, les EI graves (EIG)

liés aux saignements et la QVLS (au moyen du questionnaire abrégé SF-36 [36-Item Short-Form Survey]), ainsi que les effets néfastes.

Dans l'essai FIT1, l'âge moyen était de 57 ans (écart type [ÉT] : 18) dans le groupe fostamatinib, et de 53 ans (ÉT : 16) dans le groupe placebo. Dans le groupe fostamatinib, 59 % des patients étaient des femmes comparativement à 68 % dans le groupe placebo. La durée moyenne de la TPI était de 13 ans (ÉT : 14) dans le groupe fostamatinib et de 9 ans (ÉT : 10) dans le groupe placebo. Les patients du groupe fostamatinib avaient déjà reçu un nombre médian de 5 traitements contre la TPI (min.-max. : 1-10), tandis que ceux du groupe placebo en avaient reçu 3 (min.-max. : 1-9). Plus de patients dans le groupe placebo avaient eu recours à des stéroïdes (100 %) et à des AR-TPO (60 %) que dans le groupe fostamatinib (stéroïdes : 90 % et AR-TPO : 51 %). Dans les essais FIT1 et FIT2, le taux d'utilisation concomitante de stéroïdes était plus élevé dans le groupe placebo (FIT1 : 56 %; FIT2 : 63 %) que dans le groupe fostamatinib (FIT1 : 37 %; FIT2 : 44 %). Dans l'essai FIT1, les pourcentages de patients ayant subi une splénectomie étaient semblables (40 %) dans les deux groupes. Dans l'essai FIT2, l'âge moyen était de 49 ans (ÉT : 15) dans le groupe fostamatinib, et de 50 ans (ÉT : 17) dans le groupe placebo. Dans le groupe fostamatinib, 62 % des patients étaient des femmes comparativement à 54 % dans le groupe placebo. La durée moyenne de la TPI était de 12 ans (ÉT : 13) dans le groupe fostamatinib, et de 11 ans (ÉT : 8) dans le groupe placebo. Les patients des deux groupes avaient déjà reçu un nombre médian traitements contre la TPI de 3 (min.-max. : 1-10). Le taux d'utilisation antérieure de chaque médicament contre la TPI était semblable entre les groupes. Les pourcentages de patients ayant subi une splénectomie étaient plus élevés dans le groupe placebo (38 %) que dans le groupe fostamatinib (28 %).

Efficacité

Dans l'essai FIT1, 18 % des patients du groupe fostamatinib ont présenté une réponse plaquettaire stable comparativement à 0 % dans le groupe placebo (différence de risques [DR] : 18 %; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 7,2 à 28; $p = 0,026$). Dans l'essai FIT2, 18 % des patients du groupe fostamatinib ont obtenu une réponse plaquettaire stable, comparativement à 4 % dans le groupe placebo (DR : 14 %; IC à 95 % de 0,5 à 27; $p = 0,15$), une différence qui n'est pas statistiquement significative.

Dans l'essai FIT1, 31 % des patients du groupe fostamatinib et 44 % de ceux du groupe placebo ont eu besoin d'un traitement de secours avant la semaine 10. Après la semaine 10, ces pourcentages étaient respectivement de 14 % et de 28 %. Dans l'essai FIT2, 18 % des patients du groupe fostamatinib et 29 % de ceux du groupe placebo ont eu besoin d'un traitement de secours avant la semaine 10. Après la semaine 10, ces pourcentages étaient respectivement de 2 % et de 21 %. Dans l'essai FIT1, ■■ des patients du groupe fostamatinib ont présenté un EIG associé à des saignements par rapport à ■ dans le groupe placebo. Dans l'essai FIT2, ■ des patients du groupe fostamatinib ont présenté un EIG associé à des saignements comparativement à ■ dans le groupe placebo. Aucune analyse statistique de ces résultats n'a été effectuée.

En ce qui concerne les résultats relatifs à la QV, il n'y avait aucune différence dans les scores obtenus au questionnaire SF-36 entre les groupes fostamatinib et placebo aux différents temps d'évaluation de l'essai FIT1. À la semaine 24, ■■■ patients avaient fourni des données pour le questionnaire SF-36 dans le groupe placebo et ■ patients dans le groupe fostamatinib. Dans l'essai FIT2, aucune différence n'a été observée entre les groupes fostamatinib et placebo à la semaine 12 ou 24 pour ce qui est des scores

au questionnaire SF-36. À la semaine 24 de l'essai FIT2, ■ patients avaient fourni des données pour le questionnaire SF-36 dans le groupe placebo et ■ patients dans le groupe fostamatinib. Les essais FIT1 et FIT2 n'ont pas permis d'évaluer avec précision l'effet du fostamatinib sur la QVLS.

Les essais FIT1 et FIT2 comportaient tous deux des analyses par sous-groupes du principal critère d'évaluation de l'efficacité. Dans l'essai FIT1, parmi les patients ayant déjà reçu un AR-TPO, 15 % dans le groupe fostamatinib ont obtenu une réponse plaquettaire stable comparativement à 0 % dans le groupe placebo (DR : 15 %; IC à 95 % de 1,5 à 29). Parmi les patients n'ayant jamais reçu d'AR-TPO, 20 % dans le groupe fostamatinib ont présenté une réponse plaquettaire stable comparativement à 0 % dans le groupe placebo (DR : 20 %; IC à 95 % de 4,3 à 36). Dans l'essai FIT2, parmi les patients déjà traités par un AR-TPO, 15 % dans le groupe fostamatinib ont présenté une réponse plaquettaire stable comparativement à 0 % dans le groupe placebo (DR : 15 %; IC à 95 % de -0,6 à 31). Parmi les patients n'ayant jamais reçu d'AR-TPO, 20 % dans le groupe fostamatinib ont obtenu une réponse plaquettaire stable comparativement à 7 % dans le groupe placebo (DR : 13 %; IC à 95 % de -6,8 à 33). Dans l'essai FIT1, parmi les patients ayant subi une splénectomie, 15 % dans le groupe fostamatinib ont présenté une réponse plaquettaire stable comparativement à 0 % dans le groupe placebo (DR : 15 %; IC à 95 % de -0,6 à 31). Parmi les patients n'ayant pas subi de splénectomie, 19 % dans le groupe fostamatinib ont présenté une réponse plaquettaire stable comparativement à 0 % dans le groupe placebo (DR : 19 %; IC à 95 % de 5,4 à 33). Dans l'essai FIT2, parmi les patients ayant subi une splénectomie, 21 % dans le groupe fostamatinib ont obtenu une réponse plaquettaire stable comparativement à 0 % dans le groupe placebo (DR : 21 %; IC à 95 % de -0,1 à 43). Parmi les patients n'ayant pas subi de splénectomie, 17 % dans le groupe fostamatinib ont présenté une réponse plaquettaire stable comparativement à 7 % dans le groupe placebo (DR : 10 %; IC à 95 % de -7,5 à 28).

Les essais FIT1 ou FIT2 ne rapportent pas les résultats suivants définis dans le protocole : durée de la réponse, symptômes, hospitalisations ou visites au service des urgences.

Innocuité

Dans l'essai FIT1, parmi les patients du groupe fostamatinib, les EI les plus courants (survenus à une fréquence ≥ 5 %) ont été la diarrhée (41 %), les nausées (29 %), l'augmentation du taux d'alanine aminotransférase (18 %), l'augmentation du taux d'aspartate aminotransférase (16 %), les céphalées (14 %), les étourdissements (18 %), l'épistaxis (18 %), la fatigue (12 %) et l'hypertension (26 %). Dans le groupe placebo, il s'agissait de la diarrhée (16 %), des céphalées (24 %), des étourdissements (16 %), de l'épistaxis (16 %) et de la dyspnée (12 %). Dans l'essai FIT2, les EI les plus courants dans le groupe fostamatinib ont été la diarrhée (18 %), l'épistaxis (12 %) et l'hypertension (14 %). Dans le groupe placebo, il s'agissait de la diarrhée (13 %), des nausées (13 %), des céphalées (13 %), de l'hypertension (13 %) et de la thrombopénie (13 %).

Dans l'essai FIT1, 16 % des patients du groupe fostamatinib ont présenté au moins un EIG (c.-à-d. neutropénie fébrile, purpura thrombocytopénique autoimmunitaire, thrombopénie, déchirure rétinienne, diarrhée, pneumonie, syncope, hémorragie vaginale, épistaxis) comparativement à 20 % dans le groupe placebo (c.-à-d. anémie, insuffisance cardiaque congestive, hémorragie gastro-intestinale, ménorragie, maladie pulmonaire obstructive chronique, épistaxis). Dans l'essai FIT2, 10 % des patients du groupe fostamatinib ont subi au moins un EIG (c.-à-d. épistaxis, bronchite, contusion, baisse de la numération plaquettaire, myélome multiple, accident ischémique transitoire, crise hypertensive) comparativement à 26 % dans le groupe

placébo (c.-à-d. thrombopénie, ménorragie, déchirure musculaire, infection, pétéchies). Dans l'essai FIT1, 16 % des patients dans le groupe fostamatinib se sont retirés en raison d'un EI (c.-à-d. douleur abdominale, diarrhée, neutropénie, thrombopénie, augmentation du taux d'alanine aminotransférase, douleur thoracique, pneumonie, syncope) comparativement à 8 % dans le groupe placébo (malaise abdominal, épistaxis). Dans l'essai FIT2, 4 % des patients dans le groupe fostamatinib ont abandonné l'étude en raison d'un EI comparativement à 9 % dans le groupe placébo. Dans le groupe fostamatinib, un patient (2 %) a abandonné le traitement à cause d'un myélome multiple et un autre à cause de céphalées. Dans le groupe placébo, un patient (4 %) a abandonné le traitement à cause de la diarrhée et un autre à cause de l'hypertension. Dans l'essai FIT1, un patient est décédé dans le groupe placébo des suites d'un sepsis. Dans l'essai FIT2, on note un décès dans le groupe fostamatinib dû à un myélome multiple.

Dans l'essai FIT1, █ des patients du groupe fostamatinib ont contracté une infection par rapport à █ dans le groupe placébo. Dans l'essai FIT2, █ des patients du groupe fostamatinib et █ des patients du groupe placébo ont contracté une infection. Dans les essais FIT1 et FIT2, █ des patients du groupe fostamatinib ont présenté une neutropénie par rapport à █ dans le groupe placébo. Dans l'essai FIT1, █ des patients du groupe fostamatinib ont présenté une hausse du taux de transaminases hépatiques par rapport à █ dans le groupe placébo. Dans l'essai FIT2, █ des patients du groupe fostamatinib ont présenté une hausse du taux de transaminases hépatiques par rapport à █ dans le groupe placébo.

Évaluation critique

Dans l'ensemble, les essais FIT1 et FIT2 comportent un faible risque de biais, malgré certaines préoccupations concernant la déclaration sélective des résultats (les analyses de sensibilité et les analyses par sous-groupes n'ayant pas été définies au préalable) et la levée possible de l'insu en raison du taux élevé d'abandons dus à l'absence de réponse. Dans les deux essais, les groupes fostamatinib et placébo étaient généralement bien équilibrés du point de vue des caractéristiques initiales, malgré l'existence de déséquilibres au départ ayant pu introduire des biais dans chacun des essais. On note, par exemple, des différences au regard des taux d'utilisation de traitements antérieurs contre la TPI dans l'essai FIT1, et des taux de splénectomie dans l'essai FIT2. L'utilisation concomitante de stéroïdes est également plus élevée dans les groupes des deux essais ayant reçu le placébo. Les taux d'abandons sont élevés dans les deux essais, et on note dans chacun d'eux un déséquilibre entre les groupes, attribuable principalement aux arrêts en raison de l'absence de réponse au traitement. Les patients ayant cessé le traitement en raison d'un manque de réponse ont été considérés comme des non-répondants et une analyse par intention de traiter a été utilisée; par conséquent, le taux élevé d'abandons ne semble pas avoir introduit de biais en ce qui concerne le principal critère d'évaluation. Pour ce qui est du questionnaire SF-36, peu de patients ont fourni des données à la semaine 24 (p. ex. un patient dans le groupe placébo de l'essai FIT1, et deux dans le groupe placébo de l'essai FIT2), également à cause du taux élevé d'abandons. Les données recueillies à l'aide du questionnaire SF-36 à ce moment ne permettent donc pas de tirer de conclusions utiles. Compte tenu du petit nombre de patients dans chaque sous-groupe et des faibles taux d'évènements, la puissance est probablement insuffisante pour détecter des différences entre les groupes de traitement au sein de ces sous-groupes, ce qui se reflète dans les larges IC associés à la DR.

Le petit nombre de patients et les faibles taux d'évènements de certaines natures (c.-à-d. le score hémorragique de la TPI et le score hémorragique de l'OMS, les EIG associés aux saignements, l'utilisation d'un traitement de secours) rendent difficile de tirer de conclusions

quant aux différences entre les groupes de traitement au regard de ces critères d'évaluation secondaires. Les résultats obtenus pour ces critères peuvent également avoir été biaisés par des déséquilibres dans l'administration concomitante de stéroïdes. Ni l'essai FIT1 ni l'essai FIT2 n'avaient la puissance nécessaire pour analyser les critères d'évaluation secondaires. Ces critères n'ont pas fait l'objet d'un ajustement visant à tenir compte des comparaisons multiples et l'interprétation des résultats obtenus commande donc la prudence.

Les cliniciens experts indiquent que la population des essais FIT1 et FIT2 est globalement comparable à celle des patients atteints de TPI au Canada; on peut donc probablement généraliser les résultats de ces essais au contexte canadien. La longue durée de la TPI et les multiples traitements antérieurs des patients de l'essai FIT2 reflètent la situation rencontrée dans la pratique clinique canadienne. Cependant, comme les patients des essais FIT1 et FIT2 étaient principalement des Blancs, la généralisabilité des résultats de ces essais à certains contextes canadiens soulève des préoccupations. Par ailleurs, on ne peut pas généraliser les résultats des essais FIT1 et FIT2 aux patients atteints de TPI secondaire, car ces patients en ont été exclus. Les types particuliers de traitements antérieurs utilisés dans les deux essais diffèrent également de ceux couramment administrés à un stade comparable de la TPI au Canada. Les cliniciens experts soulignent que, d'après la durée de la TPI chez les patients des essais FIT1 et FIT2, le recours à la splénectomie aurait été plus fréquent chez les patients atteints de TPI chronique au Canada. De plus, à un stade de traitement comparable, le rituximab a été utilisé plus souvent dans l'essai FIT1 qu'il ne l'aurait été dans la pratique clinique canadienne. Sur le plan des critères évalués dans les essais FIT1 et FIT2, les cliniciens experts notent que, dans la pratique clinique, les résultats les plus importants sont probablement ceux reliés aux saignements, mais que l'on évalue généralement la réponse au traitement au moyen de la numération plaquettaire.

Les essais FIT1 et FIT2 ont fourni peu de données sur des résultats d'importance clinique comme la QVLS, les traitements de secours et les épisodes hémorragiques. Dans la pratique, les cliniciens experts n'utilisent ni le score hémorragique de la TPI ni le score hémorragique de l'OMS; ainsi, la pertinence des échelles visant à évaluer les saignements dans les essais FIT1 et FIT2 n'est pas claire. De plus, les taux d'EIG associés aux saignements analysés à postériori ne permettent pas aux cliniciens d'interpréter facilement la pertinence ou la signification de ces résultats. Selon les cliniciens, le taux inférieur de recours à un traitement de secours chez les patients traités par le fostamatinib, par rapport au placebo, dans les essais FIT1 et FIT2 pourrait être significatif, mais il faut également noter que ces taux sont relativement faibles. De même, compte tenu des faibles nombres de patients et taux d'événements dans les analyses par sous-groupes, il n'est pas possible de tirer de conclusions utiles quant à l'existence de différences entre les sous-groupes (p. ex. selon les antécédents de splénectomie ou de traitement par AR-TPO). Le choix du placebo comme comparateur dans les essais FIT1 et FIT2 pose également un problème. Lorsque la numération plaquettaire chez un patient atteint de TPI chronique est inférieure à 20 000/ μ l, comme c'est le cas au départ dans les essais FIT1 et FIT2, il faut instaurer un traitement d'après les cliniciens experts (et les lignes directrices de pratique clinique). Le placebo ne pourrait donc pas faire office de comparateur approprié pour le fostamatinib. Les essais FIT1 et FIT2 ne comparent pas l'efficacité du fostamatinib à celle d'autres traitements de la TPI utilisés en deuxième ou en troisième intention.

Données probantes économiques

Tableau 1 : Cout et rapport cout/efficacité

| Aspect | Description |
|--------------------------------|--|
| Type d'évaluation économique | Analyse cout-utilité Modèle de Markov |
| Population cible | Population répondant à l'indication approuvée par Santé Canada : Adultes atteints de TPI chronique (> 12 mois), dont la maladie est devenue résistante ou réfractaire aux traitements déjà administrés. Population visée par la demande de remboursement : Adultes atteints de TPI chronique (> 12 mois), ayant présenté une réponse insuffisante à un AR-TPO dans les provinces et les territoires qui remboursent ce type de médicament, ou après l'échec des corticostéroïdes et d'autres traitements dans les provinces et les territoires qui ne remboursent pas les AR-TPO. |
| Traitement | Fostamatinib |
| Prix indiqué | Fostamatinib 80,87 \$ le comprimé de 100 mg 121,31 \$ le comprimé de 150 mg |
| Cout du traitement | Au prix soumis, le cout moyen par patient d'un cycle de traitement de 28 jours par le fostamatinib est estimé à 5 600 \$ à raison de 200 mg par jour et à 8 400 \$ à raison de 300 mg par jour. |
| Comparateurs | Rituximab Surveillance et traitement de secours |
| Perspective | Payeur de soins de santé financé par les fonds publics au Canada |
| Critères d'évaluation | AVAQ, AV |
| Horizon temporel | Vie entière (59 ans) |
| Principales sources de données | Essais FIT1, FIT2, FIT3 et une MR |
| Principales limites | <ul style="list-style-type: none"> Le promoteur n'a pas tenu compte des comparateurs jugés pertinents par les cliniciens experts consultés, comme les AR-TPO, la corticothérapie prolongée et les immunosuppresseurs. De plus, selon les cliniciens, l'approche de surveillance et traitement de secours ne représente pas un comparateur approprié à ce stade du traitement. En l'absence de données sur les comparateurs pertinents, il est impossible d'établir le rapport cout/efficacité du traitement par le fostamatinib. La population cible modélisée correspond seulement à celle visée par la demande de remboursement; la place du traitement par le fostamatinib dépend donc du remboursement des AR-TPO par les provinces et les territoires et ne reflète pas l'indication approuvée par Santé Canada. On ignore donc le rapport cout/efficacité du fostamatinib dans le cadre de cette indication, étant donné le manque de données comparatives à cet égard entre le fostamatinib, les AR-TPO et d'autres comparateurs pertinents. La perte de réponse pendant le traitement par le fostamatinib, qui représente un facteur clé dans le modèle, a été estimée au moyen d'une distribution exponentielle (aucun autre ajustement de distribution n'a pas été pris en compte), et de ce que le promoteur désigne comme le temps médian écoulé avant la perte de réponse dans l'essai FIT3. Cependant, comme ce temps médian n'a pas été observé dans l'essai FIT3, le promoteur a utilisé comme mesure approximative le temps maximal écoulé avant la perte de la réponse. |

| Aspect | Description |
|---|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • L'extrapolation des probabilités de transition au-delà de la période de suivi des essais cliniques est entachée d'une forte incertitude compte tenu de la petite taille des échantillons utilisés pour établir les paramètres du modèle et des hypothèses arbitraires utilisées en raison de la durée limitée du suivi. Ces données extrapolées ont été utilisées pour estimer les probabilités de transition au-delà de l'horizon temporel des essais FIT1 et FIT2. • Les estimations des valeurs d'utilité utilisées dans l'évaluation économique proviennent d'un certain nombre de sources et ont été générées avec des méthodes d'élicitation différentes. Les principales estimations ne reposent pas sur des méthodes d'élicitation indirecte, telles que le questionnaire EQ-5D, comme le recommande l'ACMTS. • Le bénéfice relatif associé au traitement par le fostamatinib par rapport au traitement par le rituximab ainsi qu'à l'approche de surveillance et traitement de secours est présumé être constant au fil du temps, ce qui s'avère peu probable d'après les cliniciens experts, car le bénéfice observé au cours des 24 semaines des essais FIT1 et FIT2 sera vraisemblablement différent après 10 ou 20 ans. • Le taux d'utilisation d'un traitement de secours chez les patients ayant obtenu une réponse (numération plaquettaire > 50 000/μl), soumis à l'approche de surveillance et traitement de secours est plus élevé que ce que les cliniciens consultés estiment probable, ce qui biaise les résultats en faveur du fostamatinib. • La MR utilisée par le promoteur pour estimer le bénéfice relatif du traitement par le fostamatinib par rapport à une stratégie de surveillance et traitement de secours et au rituximab comporte plusieurs limites. Notamment, les études qui y sont incluses n'emploient pas toutes la même définition de la réponse plaquettaire et ne fournissent pas d'estimations de l'efficacité en fonction de la numération plaquettaire. Que celle-ci soit basse ou élevée, le modèle considère que le bénéfice relatif du traitement par le fostamatinib est identique. • Le promoteur n'a pas obtenu d'estimations de l'incertitude pour la plupart des paramètres du modèle; ainsi, cette incertitude n'est pas présentée de façon conforme aux lignes directrices de l'ACMTS. À la place, le promoteur utilise une erreur type arbitraire définie à 20 % de la moyenne pour 98 % des paramètres du modèle. L'incertitude n'est donc pas prise en compte de manière appropriée dans les estimations du rapport cout/efficacité, ce qui introduit probablement un biais dans les résultats, dont on ignore le sens. • Le modèle économique repose sur la numération plaquettaire, un indicateur de substitution qui, dans le modèle, permet de prévoir la survie et la QVLS. Même si, selon les cliniciens experts, la numération plaquettaire est un indicateur de substitution approprié pour évaluer l'efficacité de la maîtrise de la maladie, son utilisation introduit une incertitude supplémentaire dans le modèle du promoteur. |
| Résultats de la réanalyse de l'ACMTS | <ul style="list-style-type: none"> • Les changements suivants ont été apportés dans le scénario de référence de l'ACMTS : correction des erreurs de modélisation; extrapolation des probabilités de transition entre les états à l'aide d'une pondération des probabilités observées au cours de la période de suivi des essais FIT1 et FIT2 selon le nombre de personnes exposées à un risque; modification du taux d'utilisation des médicaments de secours; et révision des valeurs d'utilité des états de santé associés à la numération plaquettaire. • En l'absence de comparateurs pertinents, le rapport cout/efficacité du fostamatinib dans l'indication approuvée par Santé Canada, soit chez l'adulte atteint de TPI chronique ayant présenté une réponse insuffisante aux autres traitements, n'a pas pu être établi. • Selon l'analyse séquentielle de la demande de remboursement, le fostamatinib est associé à un RCED de 212 783 \$ l'AVAQ par rapport à l'approche de surveillance et traitement de secours (coûts différentiels : 164 368 \$; gain d'AVAQ : 0,77). La probabilité que le fostamatinib soit rentable à un seuil de 50 000 \$ l'AVAQ est inférieure à 0,01 %. Pour atteindre un RCED de 50 000 \$ l'AVAQ, il est nécessaire de réduire le prix du fostamatinib de 60 %. • Les facteurs suivants limitent l'interprétation du scénario de référence de l'ACMTS : omission des comparateurs pertinents, impossibilité de modéliser l'indication complète de Santé Canada, absence d'évaluation appropriée de l'incertitude associée aux paramètres, incertitude entourant la durée du bénéfice clinique du traitement par le fostamatinib, extrapolations de la perte de réponse. |

AR-TPO = agoniste du récepteur de la thrombopoïétine; AV = année de vie; AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; MR = métaanalyse en réseau; QVLS = qualité de vie liée à la santé; RCED = rapport cout/efficacité différentiel; TPI = thrombopénie immune

Impact budgétaire

L'ACMTS a relevé les limites principales suivantes dans l'analyse du promoteur : la population répondant à l'indication complète n'est pas examinée; on présume que les provinces et les territoires utilisent les critères de remboursement d'autres provinces et territoires pour des médicaments différents; la taille de la population est incertaine faute de données sur la proportion de patients atteints de TPI qui reçoivent des AR-TPO; les comparateurs appropriés ont été omis; la proportion de patients qui bénéficieront d'un remboursement par un régime d'assurance médicaments public est incertaine; l'arrêt du traitement par le fostamatinib n'est pas pris en compte; la fréquence d'utilisation d'un traitement de secours est incertaine; les régimes pourraient payer beaucoup moins que prévu pour les comparateurs, et l'adoption prévue du fostamatinib sur le marché est incertaine.

N'ayant pu corriger toutes ces limites, l'ACMTS n'est pas en mesure de présenter un scénario de référence. Dans le cadre d'une réanalyse exploratoire combinée, elle a intégré une proportion plus élevée de patients admissibles aux AR-TPO, un pourcentage plus important de patients admissibles au remboursement par un régime d'assurance médicaments public, l'arrêt du fostamatinib chez les patients qui n'y répondent pas, un coût plus faible de l'administration d'immunoglobulines par voie IV et l'adoption accrue du fostamatinib sur le marché.

Bien que le promoteur chiffre l'impact budgétaire du traitement par le fostamatinib à 19 796 525 \$ sur un horizon temporel de 3 ans, l'ACMTS indique que, d'après sa réanalyse exploratoire combinée, le remboursement du fostamatinib entraînerait une augmentation budgétaire de 11 895 184 \$ la première année, de 14 520 317 \$ la deuxième année et de 20 605 888 \$ la troisième année, soit un coût différentiel total sur 3 ans de 47 021 389 \$.

Comité canadien d'expertise sur les médicaments

Membres du Comité

Les D^{rs} James Silvius (président), Sally Bean, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Christine Leong, Kerry Mansell, Alicia McCallum, Srinivas Murthy, Danyaal Raza, Emily Reynen et Peter Zed, M^{me} Heather Neville et MM. Dan Dunsky et Bob Gagné.

Date de la réunion (premier examen) : Le 15 décembre 2021

Absences : Trois membres sont absents.

Conflits d'intérêts : Aucun.

Date de la réunion (reconsidération) : Le 23 mars 2022

Absences : Un membre est absent.

Conflits d'intérêts : Aucun.