

Recommandation en vue du remboursement

Vénétoclax (Venclexta)

Indication : En combinaison avec l'obinutuzumab, dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) chez les patients n'ayant jamais reçu de traitement.

Promoteur : AbbVie Corporation (AbbVie)

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions.

Résumé

Que recommande CDA-AMC concernant le remboursement de Venclexta?

L'Agence des médicaments du Canada (CDA-AMC) recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Venclexta, en combinaison avec l'obinutuzumab, dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) chez les personnes atteintes n'ayant jamais reçu de traitement, sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Venclexta, en combinaison avec l'obinutuzumab, ne doit être remboursé que chez les personnes atteintes de LLC qui n'ont jamais reçu de traitement, mais qui en ont besoin d'un, selon les critères de l'International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL), et qui sont en assez bonne santé (bon indice fonctionnel selon l'évaluation d'un clinicien).

Quelles sont les conditions de remboursement?

Venclexta, en combinaison avec l'obinutuzumab, doit être prescrit par une personne clinicienne possédant une expertise dans le traitement de la LLC et la surveillance thérapeutique, et son coût doit être réduit. Les personnes dont la maladie progresse pendant le traitement ou qui ne tolèrent pas le médicament cessent d'être admissibles au remboursement. Il faut cesser le remboursement de Venclexta après 12 mois de traitement.

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

- Selon les données probantes issues d'un essai clinique, le traitement par Venclexta en combinaison avec l'obinutuzumab améliore la survie sans progression (SSP) par rapport à la chimiothérapie (fludarabine, cyclophosphamide et rituximab [FCR] ainsi que bendamustine et rituximab [BR]).
- Le traitement par Venclexta en combinaison avec l'obinutuzumab répond à certains des besoins soulevés par les patients, puisqu'il prolonge la rémission et constitue une nouvelle option thérapeutique. D'après les données probantes de l'essai clinique, il n'est pas certain que le traitement à l'étude prolonge la survie ou entraîne peu d'effets secondaires, et on ne sait pas s'il améliore la qualité de vie liée à la santé (QVLS).
- À la lumière de l'évaluation menée par CDA-AMC sur les données d'économie de la santé, Venclexta ne représente pas une bonne valeur pour le système de santé au prix courant accessible au public comparativement à la combinaison FCR. Son prix doit donc être réduit.

Résumé

- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, le traitement par Venclexta en combinaison avec l'obinutuzumab pourrait entraîner des économies d'environ 8 millions de dollars sur les trois prochaines années pour les régimes d'assurance médicaments publics.

Autres renseignements

Qu'est-ce que la leucémie lymphoïde chronique?

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est un type de cancer du sang qui évolue habituellement lentement et est caractérisé par une accumulation de lymphocytes B anormaux et inefficaces dans différentes parties de l'organisme, y compris les nœuds lymphatiques, la moelle épinière et le sang. Même si la plupart des patients n'ont aucun symptôme au moment du diagnostic, certains peuvent présenter une enflure épisodique et indolore des nœuds lymphatiques. La LLC est le type de leucémie le plus courant au Canada chez l'adulte; en 2019, 1 700 diagnostics de cette maladie ont été posés.

Besoins non comblés en matière de leucémie lymphoïde chronique

Les patients soulignent le besoin de disposer de nouveaux traitements qui permettent de prolonger la survie et la rémission et d'améliorer la QVLS tout en présentant moins d'effets secondaires que les options actuelles.

Combien coûte Venclexta?

Le traitement par Venclexta en combinaison avec l'obinutuzumab devrait coûter 17 354 \$ par patient lors du 1^{er} cycle, 9 469 \$ lors du 2^e cycle, 13 681 \$ lors des cycles 3 à 6 et 7 930 \$ lors des cycles 7 à 12.

Recommandation

La présente recommandation a préséance sur la recommandation du Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (CEEP) émise en novembre 2020 pour ce médicament et cette indication.

Le CEEP recommande le remboursement du vénétoclax en combinaison avec l'obinutuzumab dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) jamais traitée auparavant, sous réserve des conditions énoncées au [tableau 1](#).

Justification

Selon les données probantes d'un essai clinique randomisé (ECR) multicentrique prospectif de phase III mené actuellement en mode ouvert (CLL13), le traitement par le vénétoclax en combinaison avec l'obinutuzumab procure un bénéfice clinique supplémentaire par rapport à la chimiothérapie (fludarabine, cyclophosphamide et rituximab [FCR] ainsi que bendamustine et rituximab [BR]) chez les patients atteints d'une LLC n'ayant jamais été traitée qui ne sont pas porteurs d'une délétion 17p (del[17p]) ou d'une mutation de *TP53*. L'analyse intermédiaire de l'essai CLL13 (date limite de collecte des données : 20 janvier 2022; durée médiane de suivi : 38,8 mois; écart interquartile [EIQ] de 32,7 à 46,1) montre que le traitement par le vénétoclax en combinaison avec l'obinutuzumab améliore la SSP par rapport à la chimiothérapie, le rapport des risques instantanés (RRI) étant de 0,42 (intervalle de confiance [IC] à 97,5 % de 0,26 à 0,68; $p < 0,001$). Il faut noter que la SSP médiane [redacted] dans le groupe recevant le vénétoclax et l'obinutuzumab et était [redacted] dans le groupe recevant l'immunochimiothérapie. Après 4 ans, le taux de SSP était de 81,8 % (IC à 97,5 % de 75,8 % à 87,8 %) dans le groupe recevant le vénétoclax et l'obinutuzumab, et de 62,0 % (IC à 97,5 % de 54,4 % à 69,7 %) dans le groupe recevant l'immunochimiothérapie (RRI de 0,47; IC à 97,5 % de 0,32 à 0,69; $p < 0,0001$). Le CEEP remarque également que le traitement combiné par le vénétoclax et l'obinutuzumab donne de meilleurs résultats que l'immunochimiothérapie selon le taux de maladie résiduelle minimale (MRM) indétectable après 15 mois, qui est de 86,5 % (IC à 97,5 % de 80,6 % à 91,1 %) dans le groupe recevant le vénétoclax et l'obinutuzumab contre 52,0 % (IC à 97,5 % de 44,4 % à 59,5 %) dans le groupe recevant l'immunochimiothérapie ($p < 0,0001$). La survie globale (SG) médiane n'a été atteinte dans aucun des deux groupes de traitement, que ce soit lors de l'analyse intermédiaire ou lors du suivi après 4 ans.

Les patients soulèvent un besoin de nouveaux traitements de la LLC qui prolongent la survie et la rémission, présentent peu d'effets secondaires et améliorent la QVLS. Le traitement par le vénétoclax en combinaison avec l'obinutuzumab répond à certains de ces besoins, puisqu'il prolonge la rémission (SSP) et représente une nouvelle option thérapeutique. Il n'est pas certain que ce traitement combiné prolonge la survie ou présente peu d'effets secondaires. L'amélioration de la QVLS est aussi inconnue, puisque les résultats de l'évaluation de ce critère n'étaient pas disponibles au moment de la présentation du dossier par le promoteur.

D'après le prix indiqué par le promoteur pour le vénétoclax et les prix accessibles au public pour les autres médicaments, le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) du traitement combiné par le vénétoclax et l'obinutuzumab est de 167 257 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) comparativement à la combinaison FCR. Ainsi, le vénétoclax n'est pas rentable par rapport à cette combinaison au seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée dans le traitement du LLC n'ayant jamais été traité antérieurement. Une réduction de prix du vénétoclax est nécessaire pour que le traitement à l'étude soit considéré comme rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée comparativement à la combinaison FCR.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Amorce du traitement		
1. Le traitement est remboursé chez l'adulte atteint de LLC jamais traitée auparavant ayant besoin d'un traitement selon les critères de l'iwCLL.	Selon les données probantes de l'essai CLL13, le traitement combiné par le vénétoclax et l'obinutuzumab a un effet bénéfique par rapport à la chimiothérapie de référence (FCR ou BR) dans le traitement de première intention de la LLC chez l'adulte ayant besoin d'un traitement selon les critères de l'iwCLL.	Même si les patients porteurs d'une del(17p) ou d'une mutation de <i>TP53</i> étaient exclus de l'essai CLL13, les cliniciens experts estiment que le traitement par le vénétoclax en combinaison avec l'obinutuzumab serait une option thérapeutique appropriée pour ces patients.
2. Les patients ont un bon indice fonctionnel ECOG.	L'essai CLL13 porte sur des patients présentant un indice fonctionnel ECOG de 0 à 2.	—
Arrêt du traitement		
3. Le remboursement cesse dans les éventualités suivantes : 3.1. progression de la maladie; 3.2. apparition d'effets toxiques inacceptables; 3.3. fin d'une période de traitement de 12 mois.	Lors de l'essai CLL13, les patients reçoivent 6 cycles de traitement par le vénétoclax en combinaison avec l'obinutuzumab, suivis de 6 cycles additionnels de traitement par le vénétoclax seul, chaque cycle durant 28 jours. Les patients participant à l'essai CLL13 cessent le traitement en cas de progression de la maladie ou d'effets toxiques inacceptables.	Le traitement devrait être administré pendant 12 mois au total, soit 6 cycles de 28 jours par le vénétoclax en combinaison avec l'obinutuzumab, suivis de 6 mois de monothérapie par le vénétoclax.
Prescription		
4. Le traitement par le vénétoclax en combinaison avec l'obinutuzumab est prescrit par une personne clinicienne possédant une expertise dans le traitement de la LLC et la surveillance thérapeutique.	Cette condition vise à veiller à ce que le traitement soit prescrit de façon appropriée et que les effets indésirables soient maîtrisés de façon optimale et rapide.	—
Prix		
5. Une réduction du prix.	Le RCED du vénétoclax en combinaison avec l'obinutuzumab est de 167 257 \$	—

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
	<p>l'AVAQ gagnée comparativement à la combinaison FCR.</p> <p>Une réduction du prix du vénétoclax de 75 % est nécessaire pour que le RCED du traitement combiné par le vénétoclax et l'obinutuzumab passe sous la barre des 50 000 \$ l'AVAQ gagnée comparativement à la combinaison FCR.</p>	

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; BR = bendamustine et rituximab; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; FCR = fludarabine, cyclophosphamide et rituximab; iwCLL = International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia; LLC = leucémie lymphoïde chronique; RCED = rapport cout/efficacité différentiel

Points de discussion

- Pertinence du taux de MRM et du temps écoulé avant la survenue d'un évènement :** Selon le taux de MRM 15 mois après le début du traitement, qui est l'un des deux critères d'évaluation principaux de l'essai CLL13, le traitement par le vénétoclax en combinaison avec l'obinutuzumab donne de meilleurs résultats que l'immunochimiothérapie. Le CEEP se penche sur la pertinence de ce critère, et estime que même si la réponse au traitement et la MRM indétectable sont des mesures de référence dans les essais cliniques sur la LLC et servent d'indicateurs de substitution aux critères d'évaluation à long terme, comme la SG, les observations des patients et des cliniciens indiquent que les critères portant sur le temps écoulé avant la survenue d'un évènement, soit la SSP et la SG, sont plus importants. D'autres critères portant sur le temps écoulé avant la survenue d'un évènement, comme le temps écoulé avant le prochain traitement, peuvent constituer une exception à cette règle, puisque leur interprétation repose sur certaines hypothèses, ce qui les rend incertains. De plus, selon les cliniciens experts, l'obtention d'une MRM indétectable est peu applicable en pratique au Canada en raison de l'accessibilité limitée aux mesures de la MRM dans de nombreux établissements et du manque de données sur l'orientation thérapeutique à prendre en fonction de ces résultats.
- Données probantes indirectes :** Selon la métaanalyse en réseau, le traitement par le vénétoclax en combinaison avec l'obinutuzumab a un effet [REDACTED] sur le taux de MRM indétectable dans le sang périphérique par rapport au vénétoclax en combinaison avec l'ibrutinib. Les résultats de toutes les autres comparaisons évaluées dans la métaanalyse en réseau présentent des incertitudes, dues principalement à l'intervalle de crédibilité à 95 % qui incluait la valeur nulle et au petit nombre d'études incluses. De plus, l'hétérogénéité constatée dans la population pour ce qui est de l'état de forme et de la présence de mutations ainsi que les différences de durée de suivi viennent probablement biaiser les résultats de la métaanalyse en réseau. Aucun critère d'innocuité n'a été évalué dans la métaanalyse en réseau; par conséquent, il n'est pas possible de formuler de conclusions en matière d'innocuité sur la comparaison indirecte du traitement combiné par le vénétoclax et l'obinutuzumab avec les autres comparateurs pertinents.

- **QVLS** : Tant les groupes de cliniciens et de défense des intérêts des patients que les cliniciens experts estiment que la QVLS est un critère important. Dans leurs observations à l'occasion de cet examen, les patients décrivent certaines des répercussions négatives de leur traitement actuel de la LLC sur leur QVLS, parmi lesquelles les effets secondaires ainsi que la capacité de voyager, d'aller au travail ou à l'école ou de faire du bénévolat. Même si, dans l'étude CLL13, la QVLS a été mesurée selon le questionnaire sur la qualité de vie Core 30 de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (EORTC QLQ-30) et le volet de ce même questionnaire portant sur la leucémie lymphoïde chronique (EORTC QLQ-CLL16), les résultats de ces évaluations n'étaient pas accessibles au moment de la présentation du dossier par le promoteur; par conséquent, on ne connaît pas l'effet du traitement combiné par le vénétoclax et l'obinutuzumab sur la QVLS par rapport aux comparateurs pertinents chez les patients atteints de LLC. Dans leurs observations, les patients et les cliniciens remarquent également qu'un traitement par voie orale qui serait bien toléré pourrait présenter une plus-value. De plus, le traitement par le vénétoclax en combinaison avec l'obinutuzumab a une durée limitée, contrairement au traitement par un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton, qui s'administre en continu, chez les patients jeunes ou jugés en assez bonne santé. Certains patients pourraient préférer avoir du temps sans traitement selon leurs valeurs et leurs affections comorbides.
- **Patients porteurs d'une délétion 17p ou d'une mutation de TP53** : Le CEEP se penche sur l'utilisation du vénétoclax en combinaison avec l'obinutuzumab chez les patients porteurs d'une del(17p) ou d'une mutation de TP53. Bien qu'ils aient été exclus de l'essai CLL13, étant donné l'expérience clinique avec le vénétoclax chez ces patients et le possible bénéfice d'un traitement à durée limitée pour les patients et le système de santé, il serait approprié d'envisager un traitement combiné par le vénétoclax et l'obinutuzumab chez les patients porteurs d'une del(17p) ou d'une mutation de TP53 à qui ce traitement pourrait convenir. De plus, à l'instar des cliniciens experts consultés à l'occasion du présent examen, le CEEP remarque qu'il est important de tenir compte du profil de toxicité du traitement combiné par le vénétoclax et l'obinutuzumab par rapport aux autres options thérapeutiques lors du choix du traitement.
- **Considérations économiques** : Le scénario de référence de CDA-AMC suppose un bénéfice durable du traitement combiné par le vénétoclax et l'obinutuzumab sur la SG par rapport à la combinaison FCR; cependant, l'importance de ce bénéfice de survie reste hautement incertaine en l'absence de données probantes cliniques robustes à long terme. Si l'efficacité à long terme du vénétoclax en combinaison avec l'obinutuzumab est plus faible que prévu, le RCED sera supérieur à l'estimation donnée par le scénario de référence de CDA-AMC. Il faudrait alors une réduction plus importante du prix du traitement pour que son remboursement soit rentable. De plus, la majeure partie du bénéfice du traitement combiné par le vénétoclax et l'obinutuzumab en matière d'AVAQ et d'années de vie est obtenue par extrapolation après la fin de l'essai; ce bénéfice reflète donc davantage les résultats de la modélisation que les données probantes directement issues de l'essai clinique. Par ailleurs, l'estimation de l'impact budgétaire, qui porte à croire que le remboursement du vénétoclax en combinaison avec l'obinutuzumab entraînerait des économies, présente des

incertitudes en raison des hypothèses au sujet de l'arrêt d'un traitement par un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton, des parts de marché et des parts de marché captées.

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 Catherine Moltzan (présidente), Phillip Blanchette, Kelvin Chan, Matthew Cheung, Michael Crump, Jennifer Fishman, Jason Hart, Yoo-Joung Ko, Aly-Khan Lalani, Anca Prica, Adam Raymakers, Patricia Tang et Pierre Villeneuve, M^{mes} Annette Cyr, Amy Peasgood et Danica Wasney, et M. Terry Hawrysh.

Date de la réunion : Le 9 octobre 2024

Absences : Aucune.

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.