

COMITÉ D'EXPERTS EN EXAMEN DU PPEA (CEEP)

Recommandation finale au sujet du vénétoclax (Venclexta) en association avec le rituximab dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique

Médicament	Vénétoclax (Venclexta)
Critère de remboursement demandé	En association avec le rituximab pour le traitement des patients adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC), porteurs ou non d'une délétion 17p et ayant reçu au moins un traitement antérieur.
Demandeur	AbbVie Corporation
Fabricant	AbbVie Corporation
Date de l'avis de conformité	21 septembre 2018
Date de présentation de la demande	24 octobre 2018
Parution de la recommandation initiale	4 avril 2019
Parution de la recommandation finale	31 mai 2019

Les ministères de la Santé provinciaux et territoriaux (à l'exception de celui du Québec) ont présidé à la création du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS, chargé d'évaluer les médicaments anticancéreux et de formuler des recommandations afin d'éclairer la prise de décisions sur le remboursement de ces médicaments. Le PPEA uniformise et clarifie l'évaluation des anticancéreux en examinant les preuves cliniques, la rentabilité et le point de vue des patients.

Recommandation finale du CEEP

La présente recommandation finale du Comité d'experts en examen du PPEA (CEEP) se fonde sur le réexamen de la recommandation initiale et la rétroaction des parties prenantes admissibles, et a préséance sur la recommandation initiale.

Cout du médicament	
Cout approximatif du médicament par patient, par mois (28 jours) :	<p>Le vénétoclax (par voie orale) coute 0,68 \$ par mg La dose doit être augmentée graduellement sur une période de 5 semaines, jusqu'à l'atteinte d'une dose quotidienne de 400 mg devant être administrée pendant 24 mois Premier cycle de 28 jours (cycle d'augmentation de la dose) : 1 760,80 \$ Cycles suivants de 28 jours : 7 614,60 \$</p>

Recommandation du CEEP	
<input type="checkbox"/> Rembourser <input checked="" type="checkbox"/> Rembourser sous réserve de critères cliniques ou de conditions* <input type="checkbox"/> Ne pas rembourser *Si les conditions ne sont pas respectées, le CEEP recommande alors de ne pas rembourser le médicament.	<p>Le CEEP recommande le remboursement du vénétoclax (Venclexta) en association avec le rituximab pour le traitement des patients adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) qui ont déjà reçu au moins un traitement antérieur, qu'ils soient porteurs ou non d'une délétion 17p, sous réserve de la condition suivante :</p> <ul style="list-style-type: none"> Amélioration du rapport cout/efficacité du traitement pour atteindre un niveau acceptable. <p>Le traitement devrait être accordé aux patients dont l'indice fonctionnel est satisfaisant et être poursuivi pendant une période maximale de deux ans jusqu'à l'évolution de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable, selon la première éventualité.</p> <p>Le CEEP émet cette recommandation parce qu'il est convaincu que le vénétoclax en association avec le rituximab procure un bénéfice clinique net comparativement à l'association bendamustine-rituximab, compte tenu de l'allongement statistiquement significatif et important d'un point de vue clinique de la survie sans progression (SSP) et du profil de toxicité gérable du traitement chez des patients qui ont besoin d'options thérapeutiques plus efficaces. Selon le Comité, les données sur la qualité de vie (QDV) ne sont pas probantes.</p> <p>Le CEEP conclut que l'association vénétoclax-rituximab répond aux valeurs des patients parce qu'elle offre un choix supplémentaire de traitement, ralentit l'évolution de la maladie, présente des effets secondaires maîtrisables, s'administre pendant un laps de temps fixe et en partie par voie orale.</p> <p>Par ailleurs, le CEEP a examiné les données probantes tirées d'une comparaison indirecte de traitements par des inhibiteurs du récepteur des lymphocytes B (ibrutinib et association idélalisib-rituximab) et n'a pu tirer de conclusion quant à l'efficacité comparative de l'association vénétoclax-rituximab et des inhibiteurs du récepteur des lymphocytes B à cause de l'absence de données comparatives directes ou indirectes robustes.</p> <p>Le CEEP conclut qu'au prix soumis, le traitement par l'association vénétoclax-rituximab ne peut pas être considéré comme rentable comparativement à l'association bendamustine-rituximab et qu'une réduction substantielle du prix de l'association vénétoclax-rituximab sera nécessaire pour amener le rapport cout/efficacité de ce traitement à un niveau acceptable. Il est également fait mention de la forte incertitude associée aux estimations du rapport cout/efficacité de l'association vénétoclax-rituximab</p>

	<p>comparativement à l'ibrutinib et à l'association idéalalisib-rituximab, tenant au manque de données directes ou indirectes robustes sur l'efficacité des traitements dans l'évaluation économique présentée. La sous-estimation possible de l'impact budgétaire du traitement par l'association vénétoclax-rituximab est également mise en évidence.</p>
<p>Prochaines étapes possibles pour les parties prenantes</p>	<p>Négociations tarifaires visant à améliorer le rapport cout/efficacité et à réduire l'impact budgétaire Le CEEP ayant conclu au bénéfice clinique net du traitement par l'association vénétoclax-rituximab, il recommande aux autorités sanitaires de négocier des ententes de prix ou des structures de cout afin de parvenir à un niveau acceptable de rentabilité du traitement. Pour y parvenir, mais également pour réduire l'impact budgétaire prévu, une réduction substantielle du prix du traitement sera nécessaire.</p> <p>Séquence optimale d'administration de l'association vénétoclax-rituximab et des autres traitements non encore établie Le CEEP conclut que la séquence optimale d'administration de l'association vénétoclax-rituximab et d'autres traitements, comme les inhibiteurs du récepteur des lymphocytes B, dans le cadre de la LLC récidivante n'est toujours pas établie, car il n'existe pas suffisamment de données probantes pour évaluer cette situation clinique. Les provinces devront aborder cette question au moment de la mise en œuvre du remboursement du traitement par l'association vénétoclax-rituximab, et il serait utile qu'elles adoptent une approche nationale visant à élaborer des lignes directrices de pratique clinique fondées sur des données probantes afin de pouvoir déterminer la séquence d'administration des traitements.</p> <p>Collecte de données prospectives pour réduire l'incertitude liée à l'ampleur du bénéfice et à la rentabilité du traitement Compte tenu de la forte incertitude associée à l'ampleur du bénéfice clinique du traitement par l'association vénétoclax-rituximab, comparativement à des inhibiteurs du récepteur des lymphocytes B (c.-à-d., l'ibrutinib et l'association idéalalisib-rituximab), chez des patients atteints d'une LLC déjà traitée au moins une fois, le CEEP juge que la collecte de données sur l'efficacité comparative des traitements en ce qui a trait aux paramètres importants pour la prise de décisions, tels que la SSP, la survie globale (SG) et la QDV, serait utile pour établir le rapport cout/efficacité véritable de l'association vénétoclax-rituximab par rapport aux inhibiteurs du récepteur des lymphocytes B.</p> <p>À noter : les questions du Groupe consultatif provincial (GCP) sont abordées en détail dans le résumé des délibérations du CEEP et dans le tableau récapitulatif figurant à l'annexe 1.</p>

Résumé des délibérations du CEEP

En vertu du [cadre de délibération du CEEP](#), la recommandation au sujet du remboursement d'un médicament se fonde sur quatre critères :

Le bénéfice clinique	Les valeurs et les attentes des patients
L'évaluation économique	La faisabilité de l'adoption

La LLC est une hémopathie maligne incurable touchant les lymphocytes B. Avec une incidence d'environ quatre à cinq cas pour 100 000 personnes dans la population générale, il s'agit de la forme la plus courante de leucémie adulte dans le monde occidental. Environ 2 400 Canadiens reçoivent chaque année un diagnostic de LLC, et 650 en meurent. L'âge médian au moment du diagnostic est de 72 ans, et les nouveaux cas de LLC touchent principalement des hommes. Il n'existe pas de traitement de référence approuvé pour la prise en charge d'une LLC récidivante ou réfractaire aux traitements standards administrés en première intention. Les schémas de chimio-immunothérapie et les inhibiteurs du récepteur des lymphocytes B sont utilisés chez la plupart des patients, mais la chimio-immunothérapie s'avère inefficace chez ceux qui sont porteurs d'une délétion 17p. La SG des patients atteints d'une LLC récidivante est de trois à cinq ans. Le CEEP et le Groupe d'orientation clinique (GOC) du PPEA mentionnent donc le besoin d'options thérapeutiques efficaces qui ralentissent l'évolution de la maladie, présentent des effets toxiques maîtrisables et dont l'activité ne dépend pas de facteurs génétiques et d'autres mécanismes de résistance au traitement.

Le CEEP a délibéré sur les résultats d'un essai comparatif randomisé de phase III sans insu et bien conçu, l'essai MURANO, qui évalue l'innocuité et l'efficacité de l'association vénétoclax-rituximab, comparativement à celles de l'association bendamustine-rituximab, chez des patients atteints de LLC récidivante ou réfractaire ayant reçu au moins un traitement antérieur. La différence observée en faveur de l'association vénétoclax-rituximab sur le plan de la SSP, qui constitue le principal critère d'évaluation de l'essai, est statistiquement significative et importante d'un point de vue clinique. On note en effet un allongement de la SSP dans tous les sous-groupes de patients, y compris ceux qui sont porteurs d'une délétion 17p. Les données relatives à la SG, représentant un critère d'évaluation secondaire, sont incomplètes à ce jour, et les valeurs p sont donc considérées comme descriptives. Pour tenir compte de la multiplicité des analyses des principaux critères d'évaluation secondaires, la méthodologie de l'essai MURANO analyse ces paramètres selon une séquence hiérarchique fixe prédéterminée afin d'en établir la signification statistique. Cette séquence est la suivante : meilleur taux de réponse complète, meilleur taux de réponse globale et SG. Lorsqu'on analyse la SG séparément, on obtient une différence statistiquement significative, ce qui n'est pas le cas pour les taux de réponse complète. Pour cette raison, les analyses ultérieures des autres critères d'évaluation secondaires (c.-à-d., le taux de réponse globale et la SG) ont un caractère exploratoire et les valeurs p, une validité purement descriptive. Le CEEP partage l'avis du GOC indiquant que la SSP représente un critère d'évaluation principal approprié et bien établi dans le contexte de la LLC récidivante, car la SG peut être influencée par l'hétérogénéité biologique de la maladie, de même que par l'administration d'autres traitements, lorsqu'une évolution survient. En conclusion, même si la SSP médiane n'a pas été atteinte dans le groupe traité par l'association vénétoclax-rituximab, elle dépassait deux ans, ce qui représente une importante avancée dans ce contexte.

Le CEEP a examiné le profil de toxicité de l'association vénétoclax-rituximab et note que la fréquence et la gravité des effets indésirables sont largement similaires entre les deux groupes de traitement et concordent avec le profil d'innocuité des schémas courants de chimio-immunothérapie administrés en deuxième intention dans ce contexte. Les effets indésirables de tout grade les fréquemment signalés sont la neutropénie, dont la fréquence est supérieure dans le groupe traité par l'association vénétoclax-rituximab. L'incidence de la neutropénie fébrile de grade 3 ou 4 ou des infections est plus élevée dans le groupe traité par l'association bendamustine-rituximab. Parmi les autres effets indésirables communs, on peut citer la diarrhée, les infections et infestations, les nausées et la fatigue. Environ la moitié des patients dans les deux groupes ont reçu un traitement de soutien comportant un facteur de croissance. Comme en conviennent le CEEP et le GOC, des mesures d'appoint s'avèrent souvent nécessaires pour traiter la myélosuppression, mais celle-ci peut être prise en charge et prévenue de manière efficace. L'essai MURANO fait état de rares cas de syndrome de lyse tumorale (SLT), bien pris en charge par des mesures de soutien et de prévention appropriées. Dans l'ensemble, le CEEP partage l'avis des membres du GOC et des cliniciens inscrits ayant fourni des commentaires, indiquant que l'association vénétoclax-rituximab présente un profil d'innocuité gérable.

Le CEEP a passé en revue les données relatives aux résultats signalés par les patients, provenant de l'essai MURANO, et note qu'en raison d'erreurs administratives, les évaluations initiales de la QDV liée à la santé n'ont été que partielles, ce qui se traduit par un manque important de données à cet égard. Ces limites amènent le CEEP et

l'équipe responsable de l'évaluation méthodologique à conclure que les données relatives aux résultats signalés par les patients ne sont pas probantes.

Le CEEP conclut que l'association vénétoclax-rituximab offre un bénéfice clinique net par comparaison avec l'association bendamustine-rituximab pour le traitement de la LLC chez les patients adultes ayant reçu au moins un traitement antérieur. Avant de parvenir à cette conclusion, le CEEP a pris en compte la signification statistique et l'importance clinique des résultats relatifs à la SSP, le profil de toxicité gérable du traitement et le besoin de disposer de traitements plus efficaces pour retarder l'évolution de la maladie.

Le CEEP a longuement discuté de la possibilité de généraliser les résultats de l'essai MURANO aux patients dont la maladie évolue sous ibrutinib. Les données d'un essai de phase II (l'essai M14-032 ayant fait l'objet d'un examen par le CEEP en 2018) donnent à penser que le vénétoclax en monothérapie est actif lorsqu'on l'administre à la suite d'un inhibiteur du récepteur des lymphocytes B et que rien ne justifie sur le plan biologique de présumer que les effets du traitement par l'association vénétoclax-rituximab observés dans le cadre de l'essai MURANO seraient différents si les patients avaient déjà reçu de l'ibrutinib. Par conséquent, le CEEP convient, à l'instar du GOC et de la majorité des cliniciens inscrits, qu'il est possible de généraliser les résultats de l'essai MURANO aux patients atteints d'une LLC ayant évolué sous ibrutinib.

Le CEEP a examiné un compte rendu conjoint provenant de deux groupes de défense des intérêts des patients. Il note que les patients ayant déjà reçu l'association vénétoclax-rituximab ont eu dans l'ensemble une impression favorable de ce traitement. La majorité des patients font état d'un soulagement des symptômes couramment rapportés en présence de LLC. La plupart des répondants indiquent qu'ils seraient prêts à tolérer des effets secondaires potentiellement graves ou importants. Les effets secondaires le plus souvent rapportés sont la neutropénie, la fatigue et la diarrhée. En outre, les patients indiquent que les visites médicales et les perfusions sont contraignantes et ils accueillent favorablement la disponibilité potentielle du rituximab sous forme sous-cutanée. Le CEEP conclut que l'association vénétoclax-rituximab répond aux valeurs des patients dans le sens où elle retarde l'évolution de la maladie, offre un choix supplémentaire de traitement, présente des effets secondaires maîtrisables, et s'administre sur un laps de temps fixe et en partie par voie orale.

Le CEEP a passé en revue la comparaison indirecte de traitements présentée par le demandeur comparant l'efficacité de l'association vénétoclax-rituximab à celle de l'ibrutinib et de l'association idéalisisib-rituximab. Les résultats de cette comparaison

[REDACTED]. (Des renseignements visés par l'entente de non-divulgaration ont été utilisés dans le présent rapport d'orientation du PPEA et le fabricant a demandé à ne pas révéler ces renseignements conformément aux directives de divulgation de l'information du PPEA. Aucune mention de ces renseignements ne sera faite jusqu'au 31 décembre 2019 ou jusqu'à l'autorisation du fabricant de les rendre publics, selon la première des deux éventualités). Le Comité est d'accord avec l'équipe responsable de l'évaluation méthodologique pour dire que, compte tenu de l'ampleur non établie du biais inhérent à l'absence d'ancrage des estimations des effets des traitements, au chevauchement des intervalles de confiance, à l'immaturation des données sur la SSP et la SG, au manque de données individuelles sur les patients et à l'absence de comparaisons indirectes des données relatives à l'innocuité et à la QDV, l'efficacité comparative de l'association vénétoclax-rituximab, de l'ibrutinib et de l'association idéalisisib-rituximab demeure incertaine.

Le CEEP a comparé le rapport cout/efficacité de l'association vénétoclax-rituximab à celui de l'association bendamustine-rituximab, de l'ibrutinib et de l'association idéalisisib-rituximab. La nouvelle analyse du GOE ne présente que les limites inférieures, et non supérieures, des rapports cout/efficacité différentiels (RCED) en raison de l'incertitude associée aux estimations de l'efficacité. En outre, les valeurs de RCED établies dans l'analyse de référence sont plus faibles que les limites inférieures des RCED déterminées par le GOE. Pour tenter de résoudre certaines de ces limites, le GOE a apporté les changements suivants au modèle : 1) raccourcissement de l'horizon temporel pour résoudre l'incertitude associée aux estimations de la survie qui reposent sur une extrapolation des données à court terme de l'essai et pour faire correspondre la durée de l'horizon temporel à celle utilisée dans les revues antérieures du PPEA concernant la LLC récidivante; 2) la prise en compte de l'atténuation de l'effet du traitement par l'association vénétoclax-rituximab, lequel dans le cas de l'analyse de référence est censé se maintenir pendant toute la durée de l'horizon temporel; et 3) le choix d'un modèle différent pour paramétrer les courbes de survie, qui ne tient pas compte de la proportionnalité des risques entre la SSP et la SG dans le cadre du traitement par l'association vénétoclax-rituximab. On note que les facteurs qui ont le plus d'influence sur le cout différentiel de ce traitement sont la disponibilité potentielle du rituximab sous forme de biosimilaire et de préparation pour injection sous-cutanée. Les estimations de l'efficacité des traitements dérivées de la comparaison indirecte présentée par le demandeur ont, quant à elles, une grande incidence sur l'effet différentiel des traitements.

Étant donné la grande incertitude associée aux estimations de l'efficacité comparative des traitements et pour en tenir compte, le GOE a choisi de ne pas associer de limites supérieures aux RCED issus des comparaisons. On note, en outre, qu'environ la moitié des patients dans les deux groupes de l'essai MURANO ont reçu un facteur de croissance à titre de traitement de soutien, ce qui coûte cher et n'est pas pris en compte dans le modèle économique. Dans l'ensemble, le CEEP approuve les nouvelles analyses du GOE et conclut que le traitement par l'association vénétoclax-rituximab ne peut pas être considéré comme rentable par rapport à l'association bendamustine-rituximab, et qu'il ne l'est peut-être pas non plus par rapport à l'ibrutinib et à l'association idélalisib-rituximab.

Le CEEP a examiné la faisabilité de mise en œuvre d'une recommandation de remboursement de l'association vénétoclax-rituximab pour les patients atteints de LLC qui ont déjà reçu au moins un traitement antérieur. Les principaux facteurs qui influent sur l'impact budgétaire différentiel sont la proportion de patients activement traités, la part de marché présumée de l'association vénétoclax-rituximab ainsi que le coût du rituximab (biosimilaire ou application sous-cutanée). La séquence d'administration des traitements chez ce groupe de patients évolue rapidement, comme discuté. Si l'ibrutinib était utilisé plus souvent en première intention compte tenu de la démonstration de son efficacité dans des études récentes, la part de marché de l'association vénétoclax-rituximab dans le cadre d'un traitement de deuxième intention augmenterait probablement. Par ailleurs, environ la moitié des patients dans les deux groupes de l'essai MURANO ont reçu un facteur de croissance comme traitement de soutien, ce qui coûte cher et n'est pas pris en considération dans le modèle économique. Précisons que l'accès aux facteurs de croissance peut varier entre les provinces et les territoires et que leur approvisionnement nécessitera des ressources supplémentaires en soins de santé. Les autorités sanitaires devront tenir compte de l'incertitude dans ce domaine au moment de l'application d'une recommandation de remboursement, ainsi que de la sous-estimation probable de l'impact budgétaire à l'échelle de tout le Canada. Au moment du réexamen de la recommandation initiale, le CEEP a abordé la question de la rétroaction du GCP suggérant d'inclure la condition de « faisabilité de l'adoption (impact budgétaire) prise en considération » dans la liste à puces de l'encadré consacré à l'avis de recommandation, le Comité ayant fait mention de la « sous-estimation probable » de l'impact budgétaire du traitement par l'association vénétoclax-rituximab. Même si l'impact budgétaire de ce traitement est probablement sous-estimé, les provinces devront en tenir compte au moment opportun, et considérer également les répercussions de la mise en œuvre d'un remboursement du traitement sur les ressources existantes en matière de soins de santé. Une collaboration entre les provinces en vue d'élaborer une approche commune permettant de régler les problèmes de capacités rencontrés dans le cadre de la mise en œuvre serait également utile. Le CEEP conservera la formulation employée dans la recommandation initiale.

Lors du réexamen de la recommandation initiale, le CEEP a examiné la rétroaction du GCP visant à obtenir des précisions sur les points suivants : délai minimal à respecter entre les traitements, admissibilité ou non des patients à un retraitement dans le cadre de l'essai et, dans l'affirmative, critères appliqués et proportion de patients ayant eu besoin d'un retraitement. Le protocole de l'essai MURANO ne précise pas la stratégie de retraitement, celle-ci étant laissée à la discrétion des investigateurs lors de l'évolution de la maladie. L'association vénétoclax-rituximab n'a pas été utilisée pour retraiter des patients recrutés à l'essai MURANO. Le CEEP n'est donc pas en mesure de proposer une recommandation éclairée au sujet du délai minimal à respecter entre les traitements ou des critères cliniques définissant la reprise d'un traitement, notant qu'il n'existe pas suffisamment de données probantes pour évaluer cette situation clinique. De la même façon, le CEEP ne peut se prononcer sur la proportion probable de patients qui aurait besoin d'une reprise de traitement.

Bien que le CEEP reconnaisse les préoccupations soulevées par le GCP et en tienne compte, il examine également les conséquences possibles de ce type de commentaires sur l'obtention d'un traitement en temps opportun par les patients. Il est important de maintenir un équilibre entre l'obligation de résoudre de manière équitable les préoccupations importantes soulevées par les parties prenantes et celle d'offrir un accès rapide aux traitements. Le CEEP a jugé qu'il était possible de répondre à ces préoccupations lors de l'édition de la présente recommandation, plutôt que de les présenter de nouveau au Comité à des fins de réexamen.

LES PREUVES EN BREF

Le Comité d'experts en examen (CEEP) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS a délibéré sur ce qui suit :

- une revue systématique du PPEA;
- des volets du rapport d'orientation clinique précisant le contexte clinique;
- une évaluation du modèle économique et de l'analyse d'impact budgétaire du fabricant;
- les conseils des groupes d'orientation clinique et économique du PPEA;

- les observations de deux groupes de défense des intérêts des patients, Lymphome Canada et le Groupe de défense des patients de la LLC;
- les commentaires de cliniciens inscrits;
- les commentaires du Groupe consultatif provincial (GCP) du PPEA.

Des commentaires sur la recommandation initiale du CEEP transmis par :

- deux groupes de défense des intérêts des patients : Lymphome Canada et le Groupe de défense des patients de la LLC (rétroaction conjointe);
- des cliniciens inscrits;
- le GCP;
- le demandeur, AbbVie Corporation.

La recommandation initiale du CEEP visait le remboursement, sous certaines conditions, du vénétoclax (Venclexta) en association avec le rituximab dans le traitement de la LLC chez des patients adultes, porteurs ou non d'une délétion 17p et ayant reçu au moins un traitement antérieur.

Les commentaires sur la recommandation initiale du CEEP indiquent que les groupes de défense des intérêts des patients, les cliniciens inscrits, le demandeur et le GCP appuient cette recommandation. Toutes les parties prenantes, à l'exception du GCP, ont accepté de l'entériner en tant que recommandation finale.

Bénéfice clinique global

Portée de la revue systématique du PPEA

La présente revue vise à évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'association vénétoclax-rituximab comparativement à celles de l'association bendamustine-rituximab chez des patients atteints d'une LLC récidivante ou réfractaire ayant déjà reçu moins un traitement antérieur.

Études retenues : un essai ouvert de phase III avec répartition aléatoire

La revue systématique du PPEA porte sur l'essai MURANO, un essai de phase III contrôlé par placebo avec répartition aléatoire, qui évalue l'efficacité et l'innocuité du traitement par l'association vénétoclax-rituximab comparativement à celles de l'association bendamustine-rituximab chez des patients atteints d'une LLC récidivante ou réfractaire et ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur.

Lors de l'essai MURANO, 389 patients au total ont été randomisés (selon un rapport de 1:1), d'une part, dans le groupe de l'association vénétoclax-rituximab (194) et, d'autre part, dans le groupe de l'association bendamustine-rituximab (195). Les patients affectés au groupe expérimental ont reçu l'association vénétoclax-rituximab par voie orale à une dose initiale de 20 mg par jour, qui a été portée graduellement à 400 mg par jour sur une période de cinq semaines. Des mesures de prophylaxie et de surveillance, y compris la prise d'un hypo-uricémiant par voie orale au moins 72 heures avant l'administration de la dose, ont été instaurées pour atténuer le risque d'apparition d'un SLT. Après la période d'augmentation graduelle de la dose de vénétoclax, les patients ont commencé à recevoir le rituximab par voie intraveineuse (i.v.) pendant six cycles de 28 jours tout en poursuivant le vénétoclax par voie orale. La première dose de rituximab, administrée au jour 1 du premier cycle, était de 375 mg par mètre carré (m²) de surface corporelle. Les cinq doses restantes étaient de 500 mg/m² chacune et ont été administrées au jour 1 des cycles 2 à 6. Les patients traités par l'association bendamustine-rituximab ont reçu la bendamustine par voie i.v. à une dose de 70 mg/m² de surface corporelle aux jours 1 et 2 de chaque cycle de 28 jours pendant six cycles, et le rituximab par voie i.v. selon le schéma posologique décrit pour l'association vénétoclax-rituximab. Après six cycles de traitement par l'association vénétoclax-rituximab, les patients étaient censés poursuivre le vénétoclax en monothérapie pendant une durée totale de deux ans. Conformément à la pratique standard recommandée dans la monographie de la bendamustine, le traitement par l'association bendamustine-rituximab n'a pas été poursuivi au-delà du sixième cycle.

La durée médiane de l'exposition au vénétoclax est de 22,1 mois. La durée médiane de l'exposition à la bendamustine n'est pas précisée, mais on s'attend à ce qu'elle soit inférieure du fait de l'arrêt de l'administration du médicament après le sixième cycle. L'exposition au rituximab est similaire dans les deux groupes de traitement, le rituximab étant administré dans chaque groupe pendant une durée médiane de six cycles.

Parmi les principaux critères d'inclusion figurent l'âge des patients (≥ 18 ans), le diagnostic de LLC récidivante ou réfractaire nécessitant un traitement, l'administration préalable d'un à trois traitements consécutifs (dont au moins un schéma de chimiothérapie), et une durée de réponse d'au moins 24 mois en cas d'administration antérieure de

bendamustine. Les critères d'exclusion comprennent l'évolution de la LLC vers une forme agressive ou une atteinte du système nerveux central, la réalisation d'une greffe allogénique ou autologue de cellules souches, une défaillance grave d'un organe, une infection active, une autre pathologie maligne active, la grossesse ou l'allaitement, un traitement par la warfarine (durant la phase d'augmentation graduelle de la dose de vénétoclax), ou encore l'administration d'inhibiteurs ou d'inducteurs puissants du CYP3A4.

Population étudiée : âge médian de 65 ans; > 57 % des patients avaient reçu un seul traitement antérieur contre la LLC; moins de 3 % des patients avaient reçu des inhibiteurs du récepteur des lymphocytes B

La population à l'étude est principalement constituée d'hommes (> 70 % dans chaque groupe) et l'âge médian est de 64,5 ans dans le groupe traité par l'association vénétoclax-rituximab et de 66 ans dans celui traité par l'association bendamustine-rituximab. La majorité des patients dans les deux groupes présentent un indice fonctionnel ECOG de 0 (> 55 %) ou de 1 (> 42 %), et 73 % d'entre eux ne sont pas porteurs d'une délétion 17p. La plupart des patients (≥ 85 %) dans chaque groupe ont des ganglions lymphatiques dont le plus grand diamètre est < 10 cm et la proportion de patients ayant reçu un seul traitement antérieur contre la LLC est de 57 % dans le groupe traité par l'association vénétoclax-rituximab et de 60 % dans celui traité par l'association bendamustine-rituximab. Le risque de SLT est considéré comme moyen chez la majorité des patients (> 50 % dans chaque groupe). Ce risque est considéré comme élevé chez 27,8 % des patients traités par l'association vénétoclax-rituximab et chez 28,2 % de ceux traités par l'association bendamustine-rituximab. Conformément aux mesures de surveillance prévues dans le protocole de l'étude, les patients présentant un risque élevé de SLT étaient hospitalisés. Dans l'ensemble, les caractéristiques démographiques et pathologiques initiales sont similaires entre les groupes de traitement. La majorité des patients dans les deux groupes de traitement avaient déjà reçu un agent alkylant, un analogue de la purine et un anticorps anti-CD20 avant le traitement contre la LLC. La proportion de patients ayant déjà reçu des inhibiteurs du récepteur des lymphocytes B est inférieure à 3 % dans les deux groupes.

Principaux résultats quant à l'efficacité : allongement statistiquement et cliniquement significatif de la survie sans progression en faveur de l'association vénétoclax-rituximab

La SSP évaluée par l'investigateur constitue le principal critère d'évaluation de l'efficacité, et est définie comme le temps écoulé entre la répartition aléatoire et le premier signe de progression de la maladie, la survenue d'une récurrence ou le décès, selon la première de ces éventualités. Parmi les critères secondaires clés figurent la SG, le taux de réponse globale, l'innocuité et la QDV. L'évaluation d'une maladie résiduelle minimale (MRD) constitue un critère exploratoire défini au préalable.

Au moment de l'analyse principale, la SSP médiane est de 17 mois dans le groupe traité par l'association bendamustine-rituximab, mais elle n'a pas encore été atteinte dans le groupe traité par l'association vénétoclax-rituximab. Toutefois, le rapport des risques instantanés (RRI) fait état d'une SSP significativement plus longue avec l'association vénétoclax-rituximab qu'avec l'association bendamustine-rituximab (RRI : 0,17; intervalle de confiance [IC] à 95 % : de 0,12 à 0,26). Une mise à jour de l'analyse principale réalisée après un suivi de plus d'un an (période médiane de suivi de 36 mois) montre que la SSP obtenue avec l'association vénétoclax-rituximab reste supérieure à celle conférée par l'association bendamustine-rituximab (RRI : 0,16; IC à 95 % : de 0,12 à 0,23).

À la date de collecte des données de l'analyse principale, le 8 mai 2017, la SG médiane n'avait pas encore été atteinte dans les deux groupes de traitement. Les estimations de Kaplan-Meier de la SG à 24 mois sont plus élevées dans le groupe traité par l'association vénétoclax-rituximab que dans celui traité par l'association bendamustine-rituximab (SG à 24 mois : 91,9 % contre 86,6 %, respectivement). La différence entre les groupes de traitement sur le plan de la SG n'a qu'une valeur descriptive, car la première analyse statistique formelle réalisée dans l'ordre hiérarchique prédéfini de l'évaluation des principaux paramètres secondaires d'efficacité en vue d'appliquer une correction pour la multiplicité ne montre pas de différence statistiquement significative. Au moment de la mise à jour de l'analyse (date de collecte des données en mai 2018), la SG médiane n'était pas toujours atteinte dans les deux groupes de traitement. Les estimations de la SG à trois ans montrent un taux supérieur constant avec l'association vénétoclax-rituximab (87,9 %), comparativement à l'association bendamustine-rituximab (79,5 %), avec un RRI de 0,50 (IC à 95 % : de 0,30 à 0,85; $p = 0,0093$). Cependant, les investigateurs ne mentionnent aucune disposition statistique pour tenir compte de la multiplicité des tests des différents critères de l'analyse de mise à jour. Par conséquent, toutes les valeurs de p rapportées n'ont qu'un intérêt descriptif et n'ont pas de signification statistique.

Les évaluations de l'analyse principale montrent qu'à la fin de la période de traitement (soit à neuf mois), le taux de MRM négative dans le sang périphérique est plus élevé dans le groupe traité par l'association vénétoclax-rituximab que dans celui traité par l'association bendamustine-rituximab (62,4 % contre 13,3 %), ce qui est aussi le cas à n'importe quel temps de mesure au cours de l'essai (83,5 % contre 23,1 %). À la fin de la période de traitement, les patients présentant un faible taux de MRM affichent une SSP plus longue comparativement à ceux chez lesquels ce

taux est élevé, et ce, aussi bien dans le groupe traité par l'association vénétoclax-rituximab (RRI : 0,24; IC à 95 % : de 0,08 à 0,72) que dans celui traité par l'association bendamustine-rituximab (RRI : 0,22; IC à 95 % : de 0,13 à 0,38). Au moment de la mise à jour de l'analyse en mai 2018, le taux global de MRM négative est de 82,5 % dans le groupe traité par l'association vénétoclax-rituximab contre 23,1 % dans celui traité par l'association bendamustine-rituximab.

Résultats rapportés par les patients : ambiguïté des données sur la QDV recueillies dans le cadre de l'essai MURANO

La QDV constitue un critère d'évaluation secondaire de l'essai MURANO. La QDV liée à la santé est évaluée à l'aide des questionnaires suivants : MD Anderson Symptom Inventory, European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire Core 30 (QLQ-C30), EORTC QLQ-CLL16 et EuroQol 5-Dimensions 3-Levels (EQ-5D-3L). Les données portant sur les évaluations initiales des résultats signalés par le patient n'ont été recueillies que partiellement en raison d'erreurs administratives (EORTC QLQ-c30 et QLQ-CLL16). De plus, le questionnaire MD Anderson Symptom Inventory a seulement été administré jusqu'à la fin du cycle 3, également en raison d'erreurs administratives. Dans l'échantillon évaluable, on n'observe pas de différence d'importance clinique entre les associations vénétoclax-rituximab et bendamustine-rituximab, et ce, quel que soit le domaine de la QDV évalué pendant la période de traitement et de suivi. À cause des erreurs administratives à l'origine d'un manque important de données sur les résultats signalés par le patient, les données relatives à la QDV liée à la santé de l'essai MURANO ne sont pas concluantes.

Innocuité : profil de toxicité gérable et similaire entre les groupes

La fréquence et la gravité des effets indésirables du traitement sont similaires entre l'association vénétoclax-rituximab et l'association bendamustine-rituximab. Tous les patients (100 %) traités par l'association vénétoclax-rituximab et 98,4 % de ceux traités par l'association bendamustine-rituximab ont présenté au moins un effet indésirable (EI) de tout grade (touchant au moins 10 % de la population soumise à l'analyse de l'innocuité). La neutropénie représente l'EI de tout grade le plus fréquemment signalé dans les deux groupes de traitement (60,8 % des patients traités par l'association vénétoclax-rituximab et 44,1 % de ceux traités par l'association bendamustine-rituximab). D'autres EI couramment signalés dans le groupe traité par l'association vénétoclax-rituximab (comparativement à l'association bendamustine-rituximab) comprennent la diarrhée (39,7 % contre 16,5 %), les infections et infestations (34,0 % contre 42,3 %), l'infection des voies respiratoires supérieures (22,2 % contre 15,4 %), les nausées (21,1 % contre 34,0 %) et la fatigue (17,5 % contre 20,7 %).

On rapporte des EI de grade 3 ou 4 chez 82 % des patients traités par l'association vénétoclax-rituximab et 70,2 % de ceux traités par l'association bendamustine-rituximab, la neutropénie étant l'EI le plus courant. L'incidence de la neutropénie de grade 3 ou 4 est plus élevée dans le groupe traité par l'association bendamustine-rituximab que dans celui traité par l'association bendamustine-rituximab (57,7 % contre 38,8 %). En revanche, l'incidence de la neutropénie fébrile est plus faible dans le groupe traité par l'association vénétoclax-rituximab que dans celui traité par l'association bendamustine-rituximab (3,6 % contre 9,6 %). On signale par ailleurs que 43,3 % des patients traités par l'association vénétoclax-rituximab ont dû interrompre le traitement, conformément au protocole de l'étude, à cause d'un événement neutropénique de grade 3 ou 4.

La fréquence des EI graves est similaire dans les deux groupes (46,4 % parmi les patients ayant reçu l'association vénétoclax-rituximab et 43,1 % parmi ceux ayant reçu l'association bendamustine-rituximab). On rapporte des EI ayant mené au décès chez 5,2 % des patients traités par l'association vénétoclax-rituximab et 5,9 % de ceux traités par l'association bendamustine-rituximab. Les infections ou infestations font partie des EI les plus courants ayant conduit à un décès, qui sont au nombre de quatre dans chaque groupe.

Le pourcentage de patients ayant présenté au moins un EI ayant mené à l'abandon du traitement est de 12,9 % avec le vénétoclax et de 9,0 % avec la bendamustine. Le taux d'abandon du traitement en raison d'EI liés au rituximab est de 5,2 % dans le groupe traité par l'association vénétoclax-rituximab comparativement à 6,9 % dans celui traité par l'association bendamustine-rituximab.

On note la survenue d'un SLT de grade 3 ou 4 chez six patients (3,1 %) traités par l'association vénétoclax-rituximab et chez deux patients (1,1 %) traités par l'association bendamustine-rituximab, dont un cas clinique dans chaque groupe de traitement. Les autres cas de SLT se sont uniquement manifestés par des changements dans les valeurs de laboratoire.

Au total, 47,9 % des patients traités par l'association vénétoclax-rituximab et 43,1 % de ceux traités par l'association bendamustine-rituximab ont reçu un facteur de croissance comme traitement de soutien.

Limites : aucune comparaison directe avec les données sur les inhibiteurs du récepteur des lymphocytes B (ibrutinib et association idélalisib-rituximab)

L'équipe responsable de l'évaluation méthodologique du PPEA présente le résumé de l'évaluation critique d'une comparaison indirecte de traitements soumise par le demandeur et qui évalue l'efficacité des traitements entre l'association vénétoclax-rituximab et l'ibrutinib ainsi qu'entre les associations vénétoclax-rituximab et idélalisib-rituximab. Les résultats de la comparaison indirecte des traitements

[REDACTED]. (Des renseignements visés par l'entente de non-divulgence ont été utilisés dans le présent rapport d'orientation du PPEA et le fabricant a demandé à ne pas révéler ces renseignements conformément aux directives de divulgation de l'information du PPEA. Aucune mention de ces renseignements ne sera faite jusqu'au 31 décembre 2019 ou jusqu'à l'autorisation du fabricant de les rendre publics, selon la première des deux éventualités). L'équipe responsable de l'évaluation méthodologique et le GOE ont relevé plusieurs aspects qui limitent la portée de cette comparaison. Plus particulièrement, le non-ancrage des estimations dérivées de la comparaison implique qu'il est possible de prédire les résultats absolus à partir des covariables, ce qui permet de rendre compte de l'ensemble des facteurs de modification et de pronostic. En général, ce type d'hypothèse est jugé impossible à valider, ce qui introduit un biais difficile à quantifier pour ce qui est de l'ancrage des estimations. Parmi les autres facteurs qui accroissent l'incertitude associée aux estimations de l'effet thérapeutique figurent le chevauchement des intervalles de confiance, l'immaturité des données relatives à la SSP et à la SG, le manque de données individuelles sur les patients et l'absence de comparaisons indirectes des données sur l'innocuité et la QDV. À cause de ces limites, le CEEP et l'équipe responsable de l'évaluation méthodologique estiment que l'efficacité comparative de l'association vénétoclax-rituximab et des inhibiteurs du récepteur des lymphocytes B demeure incertaine.

Besoin et fardeau de la maladie : besoin de traitements retardant l'évolution de la maladie

La LLC est une hémopathie maligne incurable touchant les lymphocytes B. Avec une incidence d'environ quatre à cinq cas pour 100 000 personnes dans la population générale, il s'agit de la forme la plus courante de leucémie adulte dans le monde occidental. Environ 2 400 Canadiens reçoivent chaque année un diagnostic de LLC, et 650 en meurent. L'âge médian au moment du diagnostic est de 72 ans, et les nouveaux cas de LLC touchent principalement des hommes. Il n'existe pas de traitement de référence approuvé pour la prise en charge d'une LLC récidivante ou réfractaire aux traitements standards administrés en première intention, et peu d'essais cliniques permettent d'orienter la pratique à cet égard. Les traitements courants de deuxième intention incluent les schémas de chimio-immunothérapie et les inhibiteurs du récepteur des lymphocytes B, qui permettent de prendre en charge la plupart des patients. Toutefois, les patients porteurs d'une délétion 17p ne répondent pas à la chimio-immunothérapie. La LLC est une maladie hétérogène dont les variables pronostiques et prédictives corrélient avec le délai de progression, la survie, ainsi que la réponse au traitement. La SG des patients atteints de LLC récidivante est de trois à cinq ans. Il devient donc nécessaire de trouver de nouveaux traitements efficaces qui ralentissent l'évolution de la maladie, présentent un profil de toxicité favorable et demeurent actifs indépendamment des facteurs génétiques et d'autres mécanismes de résistance au traitement.

Commentaires de cliniciens inscrits : l'association vénétoclax-rituximab représente une option thérapeutique avantageuse en raison de la durée de traitement fixe; l'ibrutinib est le comparateur le plus pertinent; la séquence d'administration des traitements complémentaires est inconnue

Les commentaires fournis par les cliniciens l'ont été sous la forme d'un compte rendu conjoint pour treize d'entre eux, et d'un compte rendu individuel pour les deux autres. Les cliniciens mentionnent que, pour l'indication spécifiée, l'ibrutinib représenterait le comparateur le plus pertinent de l'association vénétoclax-rituximab. Cependant, il n'existe pas suffisamment de données probantes comparant ces deux schémas thérapeutiques. Les cliniciens ont une expérience positive du traitement par l'association vénétoclax-rituximab et estiment que la durée du traitement, limitée à deux ans, représente un avantage pour les patients et les payeurs, même si l'administration du rituximab par voie i.v. continue de poser un défi. Les contraindications du traitement par l'association vénétoclax-rituximab, moins nombreuses que celles de l'ibrutinib, en font également une option intéressante pour les patients atteints d'affections cardiovasculaires. Certains cliniciens indiquent que les tests de recherche d'une MRM permettent d'orienter les décisions relatives au traitement et à l'arrêt de celui-ci. La séquence d'administration de traitements complémentaires avant et après l'association vénétoclax-rituximab reste théorique, étant étayée par peu de données, mais bon nombre de cliniciens préféreraient utiliser l'association vénétoclax-rituximab en première ou en deuxième intention, et en cas d'échec de ce traitement, se tourner vers l'ibrutinib.

Valeurs et attentes des patients

Valeurs des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique : options de traitement personnalisées, ralentissement de la progression de la maladie, atténuation des effets secondaires, amélioration de la qualité de vie, traitements accessibles et abordables et voie d'administration orale

Un groupe de défense des intérêts des patients a présenté au PPEA un compte rendu conjoint résumant les commentaires de deux groupes distincts. Les patients manifestent un certain nombre de symptômes négatifs associés à la LLC. La fatigue ou le manque d'énergie ainsi que l'hypertrophie ganglionnaire sont parmi les symptômes de la maladie le plus souvent signalés et qui ont un retentissement sur la QDV. Les patients rapportent que leur QDV est principalement affectée aux stades avancés de la maladie, mais aussi de manière régulière à cause de la fatigue et de la fréquence des infections. Les répondants indiquent également éprouver une détresse émotionnelle et mentale due à la maladie. En ce qui concerne l'expérience des patients à l'égard des traitements actuels de la LLC, la fatigue, l'anémie ou la neutropénie, les nausées, la thrombocytopenie, la diarrhée et les infections sont les effets secondaires le plus souvent cités. Les patients indiquent que les effets secondaires les plus difficiles à tolérer sont la fatigue, les nausées et les infections fréquentes. Ils estiment que les traitements par voie i.v. ont des répercussions négatives plus importantes que ceux administrés par voie orale.

Sur le plan des attentes à l'égard d'autres options de traitement, l'accent est mis sur la personnalisation des traitements, le ralentissement de l'évolution de la maladie, l'atténuation des effets secondaires, l'amélioration de la qualité de vie, l'accès aux traitements et la capacité de les payer ainsi que l'administration des traitements par voie orale.

Valeurs des patients au sujet du traitement : expérience favorable; atténuation des symptômes de la LLC; administration du rituximab par voie sous-cutanée

Au total, 14 patients avaient déjà été traités par l'association vénétoclax-rituximab, et leur expérience du traitement s'est avérée favorable dans l'ensemble. La plupart d'entre eux notent une atténuation des principaux symptômes de la LLC. Ils observent en majorité des améliorations touchant la taille des ganglions lymphatiques, les numérations lymphocytaires et la fatigue. Le traitement par l'association vénétoclax-rituximab entraîne divers effets secondaires, dont les plus courants sont la neutropénie, la fatigue et la diarrhée. La majorité des répondants indiquent qu'ils sont prêts à tolérer des effets secondaires potentiellement graves ou importants. D'une manière générale, le traitement n'a pas eu d'importantes répercussions négatives sur la QDV des patients ni sur leurs activités quotidiennes. Les patients mentionnent toutefois les contraintes imposées par les visites médicales et les perfusions et accueillent avec satisfaction la disponibilité potentielle du rituximab sous forme de préparation sous-cutanée.

ÉVALUATION ÉCONOMIQUE

Modèle économique présenté : analyses cout-utilité

Le GOE du PPEA a procédé à l'évaluation d'une analyse cout-utilité (effets cliniques mesurés par le nombre d'années de vie ajustées en fonction de la qualité [AVAQ] gagnées) du traitement par l'association vénétoclax-rituximab comparativement à 1) l'association bendamustine-rituximab, 2) l'ibrutinib, et 3) l'association idélalisib-rituximab, dans le cadre de la prise en charge des patients atteints de LLC récidivante ou réfractaire ayant reçu au moins un traitement antérieur.

Fondement du modèle économique : données d'entrée cliniques et économiques

Les principaux résultats cliniques pris en compte dans l'analyse cout-utilité sont la SSP, la SG et les valeurs d'utilité.

Les couts examinés sont notamment ceux liés au traitement médicamenteux, à la prise en charge de la maladie, à la surveillance particulière au traitement (c.-à-d., SLT), ainsi que les couts liés aux soins de fin de vie et aux EI.

Couts liés au médicament : cout du traitement par l'association vénétoclax-rituximab et les comparateurs

- L'association vénétoclax-rituximab (voie orale) coûte 0,68 \$ par mg (6,79 \$ par 10 mg, 33,99 \$ par 50 mg et 67,98 \$ par 100 mg)

- Schéma posologique : augmentation graduelle de la dose au cours des 5 premières semaines et dose d'entretien quotidienne suivante : semaine 1 : 20 mg; semaine 2 : 50 mg; semaine 3 : 100 mg; semaine 4 : 200 mg; semaine 5 et suivantes : 400 mg pendant un maximum de 24 mois
- Cout par cycle de 28 jours : premier cycle (cycle d'augmentation graduelle de la dose) : 1 760,80 \$; cycles subséquents : 7 614,60 \$
- Coûts du rituximab (voie i.v.) : 4,75 \$ par mg (453,10 \$ par flacon de 100 mg et 2 265,50 \$ par flacon de 500 mg)
Schéma posologique : 375 mg/m² au jour 1 du cycle 1; 500 mg/m² au jour 1 des cycles 2 à 6
Cout par cycle de 28 jours : premier cycle : 3 058,40 \$; cycles subséquents : 4 077,90 \$
- Coûts de la bendamustine (voie i.v.) : 12,50 \$ par mg (1 250 \$ par 100 mg)
Schéma posologique : 70 mg/m² aux jours 1 et 2 par cycle de 28 jours; six cycles
Cout par cycle de 28 jours : 3 375,00 \$
- Coûts de l'ibrutinib (voie orale) : 0,67 \$ par mg (92,19 \$ par comprimé de 140 mg)
Schéma posologique : 420 mg par jour
Cout par cycle de 28 jours : 7 744,00 \$
- Coûts de l'idélalisib (voie orale) : 0,57 \$ par mg (85,35 \$ par comprimé de 150 mg)
Schéma posologique : 150 mg deux fois par jour
Cout par cycle de 28 jours : 4 779,60 \$

Estimation du rapport cout/efficacité : non rentable au prix soumis; incertitude liée aux estimations de l'effet comparatif dérivées de la comparaison indirecte de traitements

Les analyses économiques présentées par le demandeur évaluent le rapport cout/efficacité du traitement par l'association vénétoclax-rituximab comparativement à l'association bendamustine-rituximab, à l'ibrutinib et à l'association idélalisib-rituximab. Dans sa nouvelle analyse, le GOE ne présente que les limites inférieures, mais pas supérieures, des RCED différentiels, en raison de l'incertitude associée aux estimations de l'efficacité des traitements, qui proviennent d'une comparaison indirecte. Les limites inférieures des RCED établis dans l'analyse de référence sont inférieures à celles estimées par le GOE. Pour tenter de résoudre certaines de ces limites, le GOE a apporté les changements suivants au modèle :

- (1) raccourcissement de l'horizon temporel (5 ans au lieu de 10) pour résoudre l'incertitude associée aux estimations de la survie qui reposent sur une extrapolation des données à court terme de l'essai et pour faire correspondre la durée de l'horizon temporel à celle utilisée dans les revues antérieures du PPEA concernant la LLC récidivante;
- (2) prise en compte de l'atténuation de l'effet du traitement par l'association vénétoclax-rituximab qui, dans le cas de l'analyse de référence, est censée se maintenir pendant toute la durée de l'horizon temporel;
- (3) choix d'un modèle différent pour paramétrer les courbes de survie, qui ne tient pas compte de la proportionnalité des risques entre la SSP et la SG dans le cadre du traitement par l'association vénétoclax-rituximab.

Les facteurs qui ont le plus d'influence sur le cout différentiel du traitement par l'association vénétoclax-rituximab incluent l'accessibilité au rituximab sous la forme de biosimilaire et de préparation sous-cutanée. Le principal facteur ayant une incidence sur l'effet différentiel correspond aux estimations du rapport cout/efficacité, qui proviennent de la comparaison indirecte de traitements présentée par le demandeur. Compte tenu de la grande incertitude associée aux estimations de l'efficacité comparative des traitements et afin d'en tenir compte, le GOE a choisi de ne pas utiliser les limites supérieures des RCED aux fins de comparaison. Environ la moitié des patients dans les deux groupes de l'essai MURANO ont reçu un facteur de croissance à titre de traitement de soutien, ce qui coûte cher et n'est pas pris en compte dans le modèle économique. Dans l'ensemble, le CEEP approuve les nouvelles analyses du GOE et conclut que l'association vénétoclax-rituximab n'est pas rentable par rapport à l'association bendamustine-rituximab, et que son rapport cout/efficacité est incertain lorsqu'on compare ce traitement à l'ibrutinib et à l'association idélalisib-rituximab.

FAISABILITÉ DE L'ADOPTION

Aspects à prendre en considération dans la mise en œuvre et impact budgétaire : sous-estimation probable de l'impact budgétaire

Le demandeur a présenté une analyse d'impact budgétaire à l'échelle de tout le Canada afin d'évaluer la faisabilité de mise en œuvre d'une recommandation de remboursement du traitement par l'association vénétoclax-rituximab

pour les patients atteints de LLC qui ont reçu au moins un traitement antérieur. Les facteurs clés ayant un effet sur l'impact budgétaire différentiel sur une période de trois ans sont la proportion de patients activement traités, la part de marché présumée attribuée à l'association vénétoclax-rituximab et le coût du rituximab (biosimilaire ou application sous-cutanée). Le GOE note que si l'ibrutinib était utilisé plus fréquemment en première intention au vu de la démonstration de son efficacité dans des études récentes, la part de marché de l'association vénétoclax-rituximab dans le cadre d'un traitement de deuxième intention augmenterait probablement. Environ la moitié des patients dans les deux groupes de l'essai MURANO ont reçu un facteur de croissance comme traitement de soutien, ce qui coûte cher et n'est pas pris en compte dans le modèle économique. L'accès aux facteurs de croissance peut varier entre les provinces et les territoires et des ressources supplémentaires en matière de soins de santé seront requises pour en assurer l'approvisionnement. Dans l'ensemble, le CEEP conclut que l'impact budgétaire du traitement à l'échelle du Canada, comme présenté par le demandeur, est probablement sous-estimé.

Au sujet de la recommandation

Le Comité d'experts en examen du PPEA

Le Comité d'experts en examen (CEEP) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS formule ses recommandations conformément à son cadre de délibération. Voici les membres du Comité et leur fonction :

Membres du CEEP lors des délibérations au sujet de la recommandation initiale

D ^{re} Maureen Trudeau, oncologue (présidente)	D ^{re} Leela John, pharmacienne
D ^{re} Catherine Moltzan, oncologue (vice-présidente)	D ^r Anil Abraham Joy, oncologue
Daryl Bell, patient substitut	D ^{re} Christine Kennedy, médecin de famille
D ^r Kelvin Chan, oncologue	D ^r Christian Kollmannsberger
Lauren Flay Charbonneau, pharmacienne	Cameron Lane, patient
D ^r Matthew Cheung, oncologue	D ^r Christopher Longo, économiste de la santé
D ^r Winson Cheung, oncologue	Valerie McDonald, patiente
D ^r Henry Conter, oncologue	D ^{re} Marianne Taylor, oncologue
D ^r Avram Denburg, oncologue-pédiatre	D ^{re} W. Dominika Wranik, économiste de la santé

Tous les membres ont participé aux délibérations et au vote sur la recommandation initiale, à l'exception des personnes suivantes :

- La D^{re} Marianne Taylor et le D^r Kelvin Chan, qui n'étaient pas présents à la réunion.
- Daryl Bell, qui s'est abstenu de voter en raison de son rôle de patient suppléant.

Membres du CEEP lors des délibérations au sujet de la recommandation finale

D ^{re} Maureen Trudeau, oncologue (présidente)	D ^{re} Leela John, pharmacienne
D ^{re} Catherine Moltzan, oncologue (vice-présidente)	D ^r Anil Abraham Joy, oncologue
Daryl Bell, patient substitut	D ^{re} Christine Kennedy, médecin de famille
D ^r Kelvin Chan, oncologue	D ^r Christian Kollmannsberger
Lauren Flay Charbonneau, pharmacienne	Cameron Lane, patient
D ^r Matthew Cheung, oncologue	D ^r Christopher Longo, économiste de la santé
D ^r Winson Cheung, oncologue	Valerie McDonald, patiente
D ^r Henry Conter, oncologue	D ^{re} Marianne Taylor, oncologue
D ^r Avram Denburg, oncologue-pédiatre	D ^{re} W. Dominika Wranik, économiste de la santé

Tous les membres ont participé aux délibérations et au vote sur la recommandation finale, à l'exception des personnes suivantes :

- Les D^{rs} Anil Abraham Joy et Kelvin Chan, qui n'étaient pas présents à la réunion.
- Daryl Bell, qui s'est abstenu de voter en raison de son rôle de patient suppléant.

Conflits d'intérêts

Tous les membres du Comité d'experts en examen du PPEA sont tenus de se conformer aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts dans le cadre du PPEA; la déclaration de conflits d'intérêts de chaque membre paraît à la page du site Web de l'ACMTS et les membres du CEEP doivent l'actualiser le cas échéant et divulguer les conflits d'intérêts au fur et à mesure. En ce qui concerne l'examen du vénétoclax combiné avec le rituximab dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique, aucun membre n'est en conflit d'intérêts réel, possible ou perçu, et conformément aux *Lignes directrices sur les conflits d'intérêts du PPEA*, aucun membre n'a été exclu du vote.

Sources d'information consultées

Pour éclairer ses délibérations, le CEEP a à sa disposition le rapport d'orientation clinique et le rapport d'orientation économique du PPEA, qui comprennent le résumé des observations de groupes de défense des intérêts de patientes, de cliniciens inscrits et du Groupe consultatif provincial ainsi que la version originale des observations de groupes de défense des intérêts de patients. Les rapports d'orientation sont rédigés dans le cadre du processus d'examen du PPEA et sont diffusés sur le site Web. Pour plus de renseignements, veuillez consulter ces rapports d'orientation.

Consultation d'information du domaine public

Pour le PPEA, il est essentiel que les recommandations du CEEP s'appuient sur de l'information pouvant être diffusée publiquement. Toute l'information transmise au CEEP aux fins de délibération est traitée conformément aux lignes directrices de divulgation d'information dans le cadre du PPEA. Corporation AbbVie, propriétaire des données, n'a pas consenti à la divulgation de renseignements cliniques; par conséquent, cette information a été caviardée dans la recommandation et les rapports d'orientation accessibles au public.

Usage de la présente recommandation

La présente recommandation du CEEP ne saurait tenir lieu d'avis ou de conseils professionnels. Elle se veut utile aux dirigeants et aux décideurs du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. La recommandation, à laquelle des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusée à titre d'information et d'éducation exclusivement et elle ne saurait remplacer le discernement ou le jugement du clinicien dans la prise en charge d'un patient en particulier, un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions ni l'avis ou l'opinion en bonne et due forme d'un médecin.

Avis de non-responsabilité

Le PPEA n'offre pas de garantie, et ne saurait être tenu responsable, quant à l'exactitude, à l'exhaustivité ou à l'utilité de l'information, des médicaments, des thérapies, des traitements, des produits, des processus ou des services dont il est question ici. L'information est fournie telle quelle et il revient à l'utilisateur de la vérifier et de consulter un médecin pour savoir si elle s'applique dans son cas. Le PPEA ne saurait être tenu responsable de l'utilisation qui est faite de l'information contenue dans le présent document. Celui-ci se compose d'interprétations, d'analyses et d'opinions à propos de l'information provenant de sociétés pharmaceutiques, de comités de thérapie du cancer et d'autres sources. Le PPEA n'est pas responsable de l'utilisation de ces interprétations, analyses et opinions. Conformément aux principes directeurs qui ont présidé à la création du PPEA, toute constatation énoncée par lui n'est pas contraignante pour un organisme ou un bailleur de fonds. Le PPEA décline par les présentes toute responsabilité quant à l'utilisation faite des rapports qu'il produit (il est ici entendu que le mot « utilisation » désigne, sans toutefois s'y limiter, la décision d'un bailleur de fonds ou d'un autre organisme de faire sienne ou de passer outre une interprétation, une analyse ou une opinion énoncée dans un document du PPEA).

ANNEXE 1 : RÉPONSES DU CEEP AUX QUESTIONS DU GCP SUR LA MISE EN ŒUVRE

Question du GCP	Recommandation du CEEP
<ul style="list-style-type: none"> Le GCP souhaite savoir si les patients suivants sont admissibles ou non au traitement par l'association vénétoclax-rituximab : <ul style="list-style-type: none"> patients dont l'indice fonctionnel ECOG est ≥ 2 patients ayant déjà reçu de l'ibrutinib en première intention patients déjà traités par l'association obinutuzumab-chlorambucil 	<ul style="list-style-type: none"> Les participants à l'essai MURANO devaient avoir un indice fonctionnel ECOG de 0 ou 1. L'essai ne permet donc pas de conclure formellement si les patients ayant un indice fonctionnel ECOG de 2 pouvaient retirer un bénéfice du traitement. Cependant, le CEEP et le GOC conviennent qu'il serait raisonnable d'étendre l'emploi de l'association vénétoclax-rituximab aux patients présentant un bon indice fonctionnel, compte tenu de l'expérience clinique et du profil d'effets secondaires maîtrisables du traitement. Dans l'essai MURANO, moins de 3 % des patients dans les deux groupes de traitement avaient reçu des inhibiteurs du récepteur des lymphocytes B (BCR). Le CEEP note que les données d'un essai de phase II (l'essai M14-032 ayant fait l'objet d'un examen par le Comité en 2018) donnent à penser que le vénétoclax en monothérapie est actif lorsqu'il est administré à la suite d'un inhibiteur du BCR et que rien ne justifie sur le plan biologique de présumer que les résultats du traitement par l'association vénétoclax-rituximab observés dans l'essai MURANO seraient différents chez les patients déjà traités par l'ibrutinib. Par conséquent, le CEEP partage l'avis du GOC indiquant qu'il est possible de généraliser les résultats de l'essai MURANO aux patients ayant déjà reçu de l'ibrutinib en première intention. La population à l'étude dans l'essai MURANO n'avait jamais été traitée par l'association obinutuzumab-chlorambucil. Le CEEP et le GOC jugent qu'il serait raisonnable d'étendre l'admissibilité au traitement par l'association vénétoclax-rituximab aux patients qui n'ont pas répondu à l'association obinutuzumab-chlorambucil, car cette hypothèse est plausible sur le plan biologique.
<ul style="list-style-type: none"> Chez les patients ayant reçu un schéma de première intention contenant du rituximab (c.-à-d., la fludarabine, le cyclophosphamide et le rituximab [FCR], ou bien l'association bendamustine-rituximab), quel est l'intervalle minimal approprié à observer avant d'amorcer le traitement par l'association vénétoclax-rituximab? 	<ul style="list-style-type: none"> Le CEEP partage l'avis du GOC indiquant que les patients qui ont répondu à un traitement contenant du rituximab, comme le FCR ou l'obinutuzumab, seraient considérés comme atteints d'une LLC sensible à un anticorps anti-CD20 si l'intervalle sans traitement était de 12 mois ou plus.
<ul style="list-style-type: none"> Le GCP souhaite savoir si les patients suivants seraient admissibles ou non au traitement par l'association vénétoclax-rituximab, et dans l'affirmative, à quel stade du parcours thérapeutique ils seraient admissibles : patients qui reçoivent actuellement une monothérapie par le vénétoclax pour la prise en charge d'une LLC déjà traitée (c.-à-d., qui ont reçu au moins un traitement antérieur et n'ont pas répondu à un inhibiteur du récepteur des lymphocytes B.) 	<ul style="list-style-type: none"> Le CEEP et le GOC conviennent qu'il n'existe pas de données portant précisément sur l'ajout du rituximab à une monothérapie par le vénétoclax lorsque les patients répondent déjà au traitement. Les deux comités considèrent qu'il est raisonnable d'ajouter le rituximab à la monothérapie par le vénétoclax à tout moment, à condition qu'il n'y ait pas d'évolution de la maladie. Ils mentionnent également que cette décision relève du médecin traitant. Par ailleurs, le CEEP et le GOC ne recommandent pas d'ajouter le rituximab à une monothérapie par le vénétoclax chez un patient dont la maladie évolue, car aucune donnée n'indique que cet ajout permettrait d'obtenir une réponse.

<ul style="list-style-type: none"> Chez les patients traités par l'association vénétoclax-rituximab et ne présentant pas d'évolution de la maladie, y a-t-il des cas où il serait indiqué de poursuivre le traitement par le vénétoclax au-delà de 24 mois? Chez les patients ayant terminé un traitement de 24 mois par le vénétoclax et chez qui la maladie évolue, devrait-on envisager une reprise de traitement par l'association vénétoclax-rituximab? 	<ul style="list-style-type: none"> L'essai MURANO a étudié des patients qui ont poursuivi un traitement oral par le vénétoclax pendant un maximum de 24 mois après une phase d'augmentation graduelle de la dose. Le CEEP et le GOC conviennent que l'on ne dispose pas actuellement de données suffisantes pour formuler une recommandation avisée au sujet de l'utilisation du vénétoclax au-delà de 24 mois. Le CEEP, tout comme le GOC, estime que l'on pourrait envisager une reprise de traitement par l'association vénétoclax-rituximab chez les patients qui en ont tiré un bénéfice et qui ont été capables de tolérer ce traitement durant la phase initiale de 24 mois.
<ul style="list-style-type: none"> Le GCP souhaite déterminer quels sont les traitements de première intention appropriés dans le cadre de la prise en charge d'une LLC récidivante ou réfractaire : <ul style="list-style-type: none"> Quel serait le meilleur traitement pour les patients ayant reçu au moins un traitement antérieur (p. ex., association vénétoclax-rituximab, ibrutinib ou association idélalisib-rituximab)? Quelle est la séquence optimale d'administration de l'association vénétoclax-rituximab et des autres traitements (p. ex., chimio-immunothérapie de première intention, ibrutinib ou association idélalisib-rituximab)? Quelle est la séquence optimale d'administration des traitements chez les patients porteurs d'une délétion 17p qui ont déjà reçu de l'ibrutinib en première intention (p. ex., vénétoclax en monothérapie ou en association avec le rituximab)? 	<ul style="list-style-type: none"> Le CEEP, à l'instar du GOC, convient que l'ibrutinib représente à l'heure actuelle le traitement comparateur le plus pertinent dans ce contexte de l'association vénétoclax-rituximab. Il prend note de l'utilisation moins fréquente de l'association idélalisib-rituximab en raison de problèmes de toxicité. Il souligne également le manque de données probantes à ce stade pour pouvoir recommander soit l'association vénétoclax-rituximab, soit l'ibrutinib, ou vice versa. Il indique que le choix entre l'association vénétoclax-rituximab et l'ibrutinib dépendra probablement du coût relatif total, de la disponibilité des médicaments, des valeurs et des préférences des patients (p. ex., traitement à durée fixe versus indéterminée), ainsi que de considérations d'ordre clinique comme la tolérance des effets indésirables. Le CEEP n'est pas en mesure de formuler une recommandation pertinente concernant la séquence optimale d'administration de l'association vénétoclax-rituximab et des autres traitements dans la prise en charge de la LLC, car les données actuelles sont insuffisantes pour évaluer cette situation clinique. Il reconnaît toutefois que les provinces devront aborder cette question au moment de la mise en œuvre du remboursement de ce traitement et note que l'élaboration d'une approche nationale visant à élaborer des lignes directrices de pratique clinique fondées sur des données probantes serait utile à cet égard. Le CEEP n'est pas en mesure de formuler une recommandation avisée concernant la séquence optimale d'administration de l'association vénétoclax-rituximab et des autres traitements dans la prise en charge de la LLC, car les données actuelles sont insuffisantes pour évaluer cette situation clinique. Il note cependant que les données d'un essai de phase II (l'essai M14-032 ayant fait l'objet d'un examen par le Comité en 2018) donnent à penser que le vénétoclax en monothérapie est actif lorsqu'il est administré à la suite d'un inhibiteur du récepteur des lymphocytes B et que rien ne justifie sur le plan biologique de présumer que les effets du traitement par l'association vénétoclax-rituximab observés dans l'essai MURANO seraient différents chez les patients déjà traités avec l'ibrutinib. Le CEEP convient donc, à l'instar du GOC, qu'il est possible de généraliser les résultats de l'essai MURANO aux patients ayant reçu de l'ibrutinib en première intention.
<ul style="list-style-type: none"> Le GCP souhaite déterminer si le rituximab en préparation sous-cutanée serait utilisé en association avec le vénétoclax dans la pratique clinique s'il était disponible. 	<ul style="list-style-type: none"> Le CEEP et le GOC mentionnent qu'il n'a pas été possible de trouver des données publiées sur l'emploi du rituximab par voie sous-cutanée dans la prise en charge de la LLC. L'administration d'une préparation sous-cutanée de rituximab, en association avec le vénétoclax, serait considérée comme appropriée si les patients ont déjà toléré le rituximab en perfusion, comme en fait état l'essai MURANO.

CEEP = Comité d'experts en examen du Programme canadien d'évaluation des anticancéreux de l'ACMTS; FCR = fludarabine, cyclophosphamide et rituximab; GCP = Groupe consultatif provincial; GOE = Groupe d'orientation économique (GOE) du PPEA; LLC = leucémie lymphoïde chronique.