

COMITÉ D'EXPERTS EN EXAMEN DU PPEA (CEEP)
Recommandation finale au sujet de l'acalabrutinib (Calquence)
dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique

Médicament	acalabrutinib (Calquence)
Critère de remboursement demandé	En monothérapie dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) chez le patient ayant déjà reçu au moins un traitement.
Demandeur	AstraZeneca Canada
Fabricant	AstraZeneca Canada
Date de l'avis de conformité	Le 28 novembre 2019
Date de présentation de la demande	Le 7 avril 2020
Parution de la recommandation initiale	Le 29 octobre 2020
Parution de la recommandation finale	Le 17 novembre 2020

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

Après avoir pris connaissance des commentaires des parties prenantes admissibles, les membres du CEEP déterminent que les critères de conversion rapide d'une recommandation initiale en recommandation finale sont remplis et que le réexamen de la recommandation initiale n'est pas nécessaire. La recommandation finale remplace la recommandation initiale.

Cout du médicament	
Cout approximatif du médicament par patient, par mois (28 jours) :	L'acalabrutinib coûte 135,98 \$ la capsule de 100 mg. À la posologie recommandée de 100 mg deux fois par jour, l'acalabrutinib administré en monothérapie revient à 275 \$ par jour, soit 7 615 \$ par cycle de 28 jours.
<p>Recommandation du CEEP</p> <p><input type="checkbox"/> Rembourser</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Rembourser sous réserve de critères cliniques ou de conditions*</p> <p><input type="checkbox"/> Ne pas rembourser</p> <p>* Si les conditions ne sont pas respectées, le CEEP recommande alors de ne pas rembourser le médicament.</p>	<p>Le CEEP recommande le remboursement de l'acalabrutinib en monothérapie dans le traitement de la LLC récidivante ou réfractaire chez le patient adulte ayant déjà reçu au moins un traitement si la condition suivante est remplie :</p> <ul style="list-style-type: none"> • l'amélioration du rapport cout/efficacité jusqu'à un degré acceptable. <p>Les patients admissibles doivent avoir déjà reçu au moins un traitement par voie générale contre la LLC, présenter une forme active de la maladie qui répond à au moins un des critères de l'International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL) de 2008 et avoir un bon indice fonctionnel. Le traitement par l'acalabrutinib doit se poursuivre jusqu'à ce qu'il y ait progression de la maladie ou apparition d'effets toxiques inacceptables.</p> <p>Le Comité formule cette recommandation, car il est convaincu du bénéfice clinique net de l'acalabrutinib en monothérapie comparativement au choix du chercheur, soit la combinaison idéalisisib-rituximab ou la combinaison bendamustine-rituximab, sur la base d'une amélioration statistiquement significative et importante sur le plan clinique de la survie sans progression (SSP), d'un profil de toxicité gérable et d'aucune détérioration apparente de la qualité de vie (QV) ainsi que d'une diminution de la fatigue (observée dans les deux groupes thérapeutiques). Il convient que l'acalabrutinib répond aux attentes des patients en ce qu'il offre une autre option thérapeutique par voie orale qui améliore la maîtrise de la maladie en étant moins toxique et qui présente des effets secondaires gérables, une diminution de la fatigue et un maintien de la QV.</p> <p>Le CEEP conclut qu'au prix indiqué, l'acalabrutinib en monothérapie n'est pas rentable lorsqu'on le compare au choix du chercheur (combinaison idéalisisib-rituximab ou combinaison bendamustine-rituximab) dans le traitement de la LLC active chez le patient ayant déjà reçu au moins un traitement par voie générale. Une baisse de prix de l'acalabrutinib est nécessaire pour améliorer le rapport cout/efficacité jusqu'à un degré acceptable. L'absence d'une comparaison directe ou d'une comparaison indirecte robuste avec l'ibrutinib, le comparateur le plus approprié chez cette population de patients, fait en sorte que le CEEP n'a pu tirer de conclusions sur l'efficacité et l'innocuité cliniques relatives de l'acalabrutinib par rapport à celles de l'ibrutinib. Compte tenu de ces limites, les estimations du rapport cout/efficacité de l'acalabrutinib par rapport à celles de l'ibrutinib sont incertaines.</p>
Prochaines étapes possibles pour les parties prenantes	<p>Ententes sur le prix pour améliorer le rapport cout/efficacité</p> <p>Étant donné que le CEEP est convaincu du bénéfice clinique net de l'acalabrutinib, les provinces et les territoires pourraient envisager de négocier des ententes de prix ou des structures de couts qui permettraient d'améliorer le rapport cout/efficacité de l'acalabrutinib jusqu'à l'atteinte d'un degré acceptable.</p> <p>Veillez noter que les questions du Groupe consultatif provincial (GCP) sont abordées en détail dans le résumé des délibérations du CEEP et dans un tableau récapitulatif 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 leucémie lymphoïde chronique (LLC) est le type de leucémie le plus fréquent chez l'adulte au Canada et touche surtout les personnes âgées, dont l'âge moyen au moment du diagnostic est de 71 ans. Elle est diagnostiquée à un stade précoce chez la plupart des patients, la survie médiane estimée étant supérieure à 10 ans. Au Canada, le taux de survie après cinq ans est de 83 % chez les patients atteints de ce type de cancer. Malgré ces taux de survie relativement élevés, la LLC demeure une maladie incurable. La plupart des patients connaîtront une réponse partielle au traitement initial, mais la maladie récidivera inévitablement, nécessitant de multiples traitements. En contexte de récidive, les stratégies thérapeutiques dépendent du nombre de traitements antérieurs et de leur l'intensité, de la durée de la réponse aux traitements antérieurs, de même que des affections comorbides du patient.

Chez les patients atteints de LLC récidivante ou réfractaire (R/R) aux traitements classiques, comme la fludarabine, les alcoylants et le rituximab – tous des composantes utilisées actuellement en contexte de première intention –, l'ibrutinib, un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton (BTK), est devenu le médicament usuel de deuxième intention, bien qu'il n'existe que peu d'essais cliniques randomisés qui examinent la séquence optimale d'administration des traitements offerts contre la LLC R/R. L'ibrutinib et la combinaison idélalisib-rituximab (IDELA-RIT) sont des options thérapeutiques largement remboursées dans cette indication au Canada; toutefois, la combinaison IDELA-RIT est utilisée moins souvent que l'ibrutinib, étant donné qu'elle entraîne des effets toxiques plus importants et qu'elle est moins facile à administrer. Les patients âgés peuvent recevoir une chimio-immunothérapie comme la combinaison bendamustine-rituximab (BEN-RIT), bien que son remboursement ne soit pas uniforme au Canada et que cette combinaison soit associée à des effets toxiques hématologiques et à des infections. Le vénétoclax administré en monothérapie ou combiné au rituximab (VEN-RIT) est également remboursé dans le traitement de la LLC R/R; il est utilisé surtout chez les patients dont le traitement par un inhibiteur de la BTK a échoué. L'ibrutinib, le vénétoclax et l'idélalisib sont des options thérapeutiques contre la LLC R/R qui ne prennent pas en compte les caractéristiques moléculaires à haut risque comme la délétion 17p ou la mutation du gène *TP53*. Même s'il existe des options thérapeutiques efficaces pour les patients atteints de LLC R/R, le CEEP est d'avis qu'étant donné le caractère incurable de la LLC, un besoin est à combler pour trouver des médicaments qui sont actifs dans les traitements subséquents et une activité qui ne dépend pas des sous-types génétiques ni de l'intolérance aux médicaments à cibles moléculaires offerts actuellement.

Le CEEP a délibéré sur les résultats d'un essai clinique randomisé de supériorité internationale, multicentrique, en mode ouvert de phase III (ASCEND; n = 358) qui évalue l'acalabrutinib en monothérapie par rapport à la combinaison IDELA-RIT ou à la combinaison BEN-RIT administrée au choix du chercheur, dans le traitement de la LLC R/R chez les patients ayant déjà reçu au moins un traitement. Les patients admissibles sont âgés de 18 ans ou plus et présentent un indice fonctionnel ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 à 2. Les patients doivent avoir déjà reçu au moins un traitement par voie générale, toutefois, ceux ayant déjà été exposés à un inhibiteur de la protéine du lymphome à lymphocytes B (BCL-2) (p. ex., vénétoclax), à un inhibiteur du récepteur des lymphocytes B (BCR), comme un inhibiteur de la BTK (p. ex., ibrutinib), ou à un inhibiteur de la phosphoinositide 3-kinase (PI3K) (p. ex., idélalisib) sont exclus de l'essai. Sont également exclus les patients atteints d'une leucémie ou d'un lymphome connu du système nerveux central (SNC), d'une leucémie polymorphocytaire, d'une maladie cardiovasculaire grave ou nécessitant un traitement concomitant par la warfarine (ou antagonistes de la vitamine K équivalents) ou ayant des antécédents du syndrome de Richter ou chez qui l'on soupçonne la présence de ce syndrome. Les patients du groupe du traitement au choix du chercheur peuvent passer au groupe de l'acalabrutinib lorsqu'il y a confirmation d'une progression de la maladie. Les traitements comparateurs du groupe témoin de l'essai ASCEND, à savoir la combinaison IDELA-RIT ou la combinaison BEN-RIT, ne sont pas les comparateurs thérapeutiques les plus pertinents dans le contexte de la LLC R/R. La plupart des patients du groupe témoin du choix du chercheur ont été traités par la combinaison IDELA-RIT (77 % par rapport à 23 % pour la combinaison BEN-RIT), qui est, comme mentionné précédemment, un schéma thérapeutique rarement utilisé dans la pratique clinique canadienne. Le groupe d'orientation clinique (GOC) indique que la population de l'essai ASCEND est enrichie de patients à risque plus élevé chez qui le traitement par la combinaison BEN-RIT est considéré comme inapproprié. Le CEEP convient que l'ibrutinib est considéré comme étant le comparateur le plus approprié pour l'acalabrutinib, car à l'heure actuelle, il s'agit du traitement utilisé le plus souvent contre la LLC R/R au Canada, quelles que soient les caractéristiques moléculaires.

Le critère d'évaluation principal de l'essai ASCEND est la SSP évaluée par un comité d'examen indépendant (CEI). L'analyse primaire de l'efficacité repose sur l'atteinte du critère d'évaluation principal de l'essai lors de l'analyse intermédiaire prédéfinie après

une durée médiane de suivi de 16,1 mois (intervalle de 0,03 à 22,4). L'essai démontre une réduction statistiquement significative du risque de progression de la maladie ou de décès pour l'acalabrutinib comparativement au choix du chercheur, soit la combinaison IDELA-RIT ou la combinaison BEN-RIT. Une analyse descriptive finale réalisée après un suivi médian de 22 mois, fondée sur l'évaluation de la SSP par le chercheur, concorde avec l'analyse intermédiaire, et confirme le maintien du bénéfice de SSP. La différence entre les groupes en ce qui concerne les résultats relatifs au taux de réponse globale, l'un des principaux critères d'évaluation secondaires de l'efficacité, n'est pas statistiquement significative. Sur la base d'une analyse statistique hiérarchique, l'évaluation des autres critères d'évaluation secondaires de l'efficacité, dont la survie globale (SG) et la durée de la réponse (DDR), est considérée comme étant descriptive. Les limites de confiance concernant l'estimation de la SG n'indiquent aucune différence entre les groupes thérapeutiques, que ce soit lors de l'analyse intermédiaire ou de l'analyse descriptive finale. Les données de l'analyse intermédiaire montrent que l'acalabrutinib présente une DDR plus longue que celle du traitement au choix du chercheur. Le CEEP reconnaît que les données à plus long terme sur la SG peuvent être faussées par le passage d'un groupe de traitement à l'autre et par l'administration de traitements après l'essai; compte tenu de ces éléments et de la longue évolution naturelle de la LLC, il approuve la conclusion du GOC selon laquelle la SSP est le critère d'évaluation le plus approprié pour évaluer l'efficacité clinique de l'acalabrutinib. Le bénéfice de SSP de l'acalabrutinib est uniforme dans toutes les analyses par sous-groupes prédéfinis réalisées qui comprennent des patients présentant des caractéristiques à haut risque (c.-à-d. mutation du gène de la chaîne lourde de l'immunoglobuline [IgHV], délétion 17p, délétion 11q et mutation du gène *TP53*) et ayant subi de multiples traitements antérieurs. Sur la base de ces données, le CEEP en arrive à la conclusion que le bénéfice de SSP associé à l'acalabrutinib est important sur le plan clinique. Cette conclusion est appuyée par le GOC et tous les cliniciens inscrits qui ont fourni des commentaires dans le cadre de la présente demande.

Le CEEP a délibéré sur les données relatives à l'innocuité de l'essai ASCEND. En raison des différences dans les schémas thérapeutiques qui sont comparés (c.-à-d. traitement continu par l'acalabrutinib; et traitement continu par l'idélalisib contre une durée fixe du rituximab et de la bendamustine), l'exposition au traitement est plus longue dans le groupe de l'acalabrutinib (15,7 mois) que dans celui du traitement choisi par le chercheur. Dans le groupe du traitement au choix du chercheur, la durée médiane du traitement chez les patients traités par l'idélalisib est de 11,5 mois, et de 5,5 mois chez ceux traités par le rituximab; et la durée médiane du traitement chez les patients traités par la bendamustine et le rituximab est respectivement de 5,6 mois et de 5,5 mois. Les événements indésirables (EI) les plus fréquents parmi les patients du groupe de l'acalabrutinib sont la céphalée, la neutropénie et la diarrhée. Le GOC a relevé que les effets toxiques cardiaques sont préoccupants dans le groupe de l'acalabrutinib, ce qui, selon le CEEP, est caractéristique de la classe des inhibiteurs de la BTK (c.-à-d. ibrutinib). Des événements cardiaques tous grades confondus sont survenus chez une proportion plus élevée de patients traités par l'acalabrutinib (13 %), surtout des cas de fibrillation auriculaire (5 %), comparativement à ceux traités par la combinaison IDELA-RIT (8 %) et la combinaison BEN-RIT (9 %); toutefois, les événements cardiaques de grade 3 ou plus sont plus fréquents chez les patients traités par la combinaison BEN-RIT (9 %), un taux similaire d'événements étant observé chez les patients traités par l'acalabrutinib (3 %) et la combinaison IDELA-RIT (3 %). Les hémorragies tous grades confondus sont plus fréquentes chez les patients traités par l'acalabrutinib que chez ceux traités au choix du chercheur. Toutefois, les événements hémorragiques majeurs de grade 3 ou plus et l'hypertension tous grades confondus sont semblables entre les groupes de traitement. La fréquence des effets toxiques cardiaques pourrait être plus élevée lorsque l'acalabrutinib est utilisé dans la pratique clinique, car les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire grave sont exclus de l'essai ASCEND. La fréquence des EI de grade 3 ou plus est nettement plus élevée chez les patients traités par la combinaison IDELA-RIT que chez ceux traités par l'acalabrutinib ou la combinaison BEN-RIT; et il arrive plus souvent de devoir diminuer la dose et abandonner le traitement pour cause d'EI dans les deux groupes de traitement au choix du chercheur que dans celui de l'acalabrutinib. Des événements indésirables graves (EIG) sont également survenus chez une proportion beaucoup plus grande de patients traités par la combinaison IDELA-RIT que chez ceux traités par l'acalabrutinib ou la combinaison BEN-RIT, le taux d'EIG étant semblable chez ces deux derniers groupes. Compte tenu de ces données sur l'innocuité, le CEEP partage l'avis du GOC selon lequel les effets secondaires de l'acalabrutinib sont ceux attendus et considérés comme gérables sans nouvelles préoccupations en matière d'innocuité. Le CEEP en arrive à la conclusion que les effets toxiques associés à l'acalabrutinib sont moins importants que ceux des traitements choisis par le chercheur, particulièrement ceux de la combinaison IDELA-RIT.

Le CEEP a délibéré sur les données relatives à la qualité de vie liée à la santé (QVLS) de l'essai ASCEND. La QVLS est mesurée à l'aide de l'échelle d'évaluation fonctionnelle de la fatigue dans le traitement des maladies chroniques (FACIT-Fatigue), l'un des critères d'évaluation secondaires de l'essai, ainsi que du questionnaire de 30 questions sur la qualité de vie de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (EORTC-QLQ-C30) et du questionnaire EQ-5D-5L (EuroQol 5-dimensions 5-levels), qui sont des résultats exploratoires.

[REDACTED] Compte tenu de ces données sur la QV, le CEEP conclut qu'il n'y a aucune détérioration apparente de la QV en ce qui concerne l'acalabrutinib lorsqu'on le compare au choix du chercheur, soit la combinaison IDELA-RIT ou la combinaison BEN-RIT. *(Le rapport d'orientation de l'ACMTS renferme certains renseignements cliniques que le promoteur a demandé de tenir confidentiels, en vertu des lignes directrices de divulgation d'information de l'ACMTS. Ces renseignements demeureront caviardés jusqu'au 30 avril 2021, à moins que le promoteur n'autorise leur diffusion publique avant.)*

Le CEEP a délibéré sur les commentaires fournis conjointement par deux groupes de défense des intérêts des patients, soit Lymphome Canada et le Chronic Lymphocytic Leukemia Patient Advocacy Group (CLLPAG). Les patients atteints de LLC accordent de l'importance à d'autres options thérapeutiques qui améliorent la maîtrise de la maladie, présentent des effets secondaires gérables, améliorent la QV et sont faciles à utiliser (c.-à-d. administration par voie orale), accessibles et abordables. La plupart des patients qui ont déjà été traités par l'acalabrutinib contre la LLC R/R avaient reçu un diagnostic de la maladie il y a plus de 10 ans. La moitié des patients mentionnent que tous leurs symptômes de LLC ont été soulagés par l'acalabrutinib, les symptômes les plus fréquents étant l'augmentation du nombre de lymphocytes, la fatigue et le manque d'énergie et l'hypertrophie des nœuds lymphatiques. La capacité de l'acalabrutinib à diminuer la fatigue liée à la maladie varie d'un patient à l'autre dans l'échantillon. Les effets secondaires de l'acalabrutinib les plus souvent signalés sont la diarrhée, la céphalée et les douleurs musculaires et articulaires. La plupart des patients mentionnent que les effets secondaires du traitement n'ont eu que peu de répercussions, voire aucune, sur leur QV. Les patients décrivent les effets secondaires de l'acalabrutinib comme étant légers et indiquent avoir pu maintenir une bonne QV pendant leur traitement. Compte tenu des commentaires fournis, le CEEP conclut que l'acalabrutinib répond aux attentes des patients en ce qu'il s'agit d'une autre option thérapeutique par voie orale qui améliore la maîtrise de la maladie tout en présentant peu d'effets toxiques et des effets secondaires tolérables. Toutefois, l'acalabrutinib pourrait ne pas être abordable pour tous les patients compte tenu du fait que le remboursement des traitements par voie orale n'est pas uniforme partout au Canada.

Outre l'essai ASCEND, le CEEP a délibéré sur les résultats de comparaisons indirectes deux à deux ajustées (CIA) soumises par le promoteur qui comparent de façon indirecte l'efficacité et l'innocuité de l'acalabrutinib à celles de l'ibrutinib en monothérapie et de la combinaison VEN-RIT dans le traitement des patients atteints de LLC R/R. Les délibérations ont porté sur la CIA entre l'acalabrutinib et l'ibrutinib, le comparateur le plus approprié chez cette population de patients. D'après les résultats de cette CIA, l'efficacité clinique de l'acalabrutinib est semblable à celle de l'ibrutinib en ce qui concerne la SSP et la SG. Dans l'ensemble, les résultats relatifs à l'innocuité donnent l'avantage au traitement par l'acalabrutinib; comparativement à l'ibrutinib, l'acalabrutinib est associé à une diminution du risque de diarrhée, de fatigue, d'œdème périphérique, d'anémie et d'hypertension tous grades confondus, et à un risque accru d'anémie de grade 3 ou 4. L'équipe des spécialistes de la méthodologie de l'ACMTS a constaté plusieurs limites concernant les CIA soumises. Mentionnons l'utilisation de comparaisons sans comparateur commun, qui sont associées à un risque accru de biais dans les estimations des effets thérapeutiques, et l'hétérogénéité importante des essais retenus liée aux caractéristiques des patients et des essais, qui a entraîné l'utilisation d'un échantillon de petite taille de l'essai ASCEND pour les deux CIA. Ces réductions de taille de l'échantillon laissent entendre qu'il y a des différences importantes entre les populations de patients des essais retenus et vraisemblablement des préoccupations importantes en matière de généralisabilité associées aux patients de l'essai ASCEND qui étaient inclus dans chaque analyse de CIA comparativement à l'ensemble de la population de patients de cet essai. Compte tenu de ces limites, et en l'absence d'un essai comparatif direct entre l'acalabrutinib et l'ibrutinib, le CEEP juge qu'il ne peut tirer de conclusions à partir des résultats de la CIA sur l'efficacité comparative de l'acalabrutinib et de l'ibrutinib.

Le CEEP a délibéré sur le rapport cout/efficacité de l'acalabrutinib par rapport à celui de l'ibrutinib et des combinaisons IDELA-RIT, IDELA-RIT/BEN-RIT et VEN-RIT chez les patients atteints de LLC ayant déjà reçu au moins un traitement par voie générale. Il constate l'absence de données probantes directes ou de données probantes indirectes robustes pour documenter la comparaison entre l'acalabrutinib et l'ibrutinib et celle entre l'acalabrutinib et la combinaison VEN-RIT. Par conséquent, le rapport cout/efficacité de l'acalabrutinib par rapport à celui de l'ibrutinib ou à celui de la combinaison VEN-RIT demeure incertain. Sur la base des données probantes cliniques, la comparaison fondée sur l'extrapolation des données de l'essai ASCEND représente une comparaison plus appropriée. Le CEEP en arrive à la conclusion que l'acalabrutinib n'est pas rentable au prix indiqué par rapport au choix du chercheur (IDELA-RIT/BEN-RIT) ou à la combinaison IDELA-RIT. Une réduction du prix du médicament s'impose pour en améliorer le rapport cout/efficacité jusqu'à un niveau acceptable.

Le Comité examine en dernier lieu les commentaires transmis par le GCP, en particulier les facteurs concernant les traitements actuellement remboursés, la population admissible, la mise en œuvre, ainsi que la séquence d'administration et la priorité des traitements. Ces questions sont abordées en détail au tableau récapitulatif de l'annexe 1.

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 promoteur;
- 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 Chronic Lymphocytic Leukemia Patient Advocacy Group (CLLPAG);
- les commentaires de cliniciens inscrits : un clinicien au nom d'Action Cancer Ontario et sept cliniciens au nom de Lymphome Canada;
- les commentaires du Groupe consultatif provincial (GCP) du PPEA.

Le Comité s'est également penché sur les commentaires au sujet de sa recommandation initiale transmis par :

- deux groupes de défense des intérêts des patients, Lymphome Canada et le CLLPAG;
- un groupe de cliniciens (Action Cancer Ontario);
- le GCP;
- le promoteur, AstraZeneca Canada.

La recommandation initiale du CEEP visait à recommander le remboursement de l'acalabrutinib en monothérapie dans le traitement de la LLC R/R chez le patient ayant déjà reçu au moins un traitement, sous réserve de l'amélioration du rapport coût/efficacité pour en arriver à un niveau acceptable. Les commentaires sur la recommandation initiale du CEEP indiquent que le promoteur, deux groupes de défense des intérêts des patients et un groupe de cliniciens inscrits appuient celle-ci.

La présidente et les membres du CEEP ont examiné les commentaires et jugent que la recommandation initiale du CEEP est admissible à une conversion rapide en recommandation finale sans qu'elle fasse l'objet d'un réexamen, car le consensus est unanime de la part des parties prenantes sur la population clinique recommandée qui est décrite dans la recommandation initiale du CEEP.

Bénéfice clinique global

Portée de la revue systématique du PPEA

La présente revue vise à évaluer l'innocuité et l'efficacité de l'acalabrutinib en monothérapie par rapport à des options thérapeutiques existantes dans le traitement de la LLC chez le patient ayant déjà reçu au moins un traitement.

Étude retenue : un essai clinique randomisé de supériorité de phase III mené en mode ouvert (ASCEND)

La revue systématique du PPEA porte sur un essai de supériorité international, multicentrique, en mode ouvert de phase III qui compare l'acalabrutinib au choix du chercheur, soit la combinaison IDELA-RIT ou la combinaison BEN RIT, dans le traitement de la LLC chez le patient ayant déjà reçu au moins un traitement. Cet essai a été mené dans 102 centres et 25 pays, dont 6 centres au Canada qui ont recruté un total de 13 patients canadiens.

(Le rapport d'orientation de l'ACMTS renferme certains renseignements cliniques que le promoteur a demandé de tenir confidentiels, en vertu des lignes directrices de divulgation d'information de l'ACMTS. Ces renseignements demeureront caviardés jusqu'au 30 avril 2021, à moins que le promoteur n'autorise leur diffusion publique avant.) Les patients admissibles sont répartis aléatoirement dans un rapport de 1:1 dans deux groupes, l'un recevant l'acalabrutinib par voie orale en cycles continus jusqu'à ce qu'il y ait progression de la maladie ou apparition d'effets toxiques inacceptables et l'autre recevant, au choix du chercheur, l'idélalisib par voie orale en combinaison avec huit doses de rituximab par voie intraveineuse ou la combinaison BEN-RIT par voie intraveineuse jusqu'à concurrence de six cycles. Les patients qui reçoivent la combinaison IDELA-RIT ou la combinaison BEN-RIT peuvent passer au traitement par l'acalabrutinib après avoir obtenu la confirmation d'une progression de la maladie si les critères d'admissibilité sont maintenus.

Population étudiée : âge médian de 67 ans, indice fonctionnel ECOG de 0 ou de 1, aucun traitement antérieur par un inhibiteur de la protéine BCL-2 ou un inhibiteur du BCR, médiane de un ou de deux traitements antérieurs

Les patients admissibles sont âgés de 18 ans ou plus et présentent un indice fonctionnel ECOG de 0 à 2, une LLC exprimant l'antigène CD20 et une forme active de la maladie qui répond à au moins un des critères de l'iwCLL de 2008. Ils doivent avoir déjà

reçu au moins un traitement par voie générale; toutefois, les patients ayant déjà été traités par un inhibiteur de la protéine BCL-2 (p. ex., vénétoclax) ou un inhibiteur du BCR, comme les inhibiteurs de la BTK (p. ex., ibrutinib) ou un inhibiteur de la PI3K (p. ex., idélalisib) sont exclus de l'essai. Cet essai exclut également les patients atteints d'une leucémie ou d'un lymphome connu du système nerveux central (SNC), d'une leucémie polymorphocytaire, d'une maladie cardiovasculaire grave ou nécessitant un traitement concomitant par la warfarine (ou antagonistes de la vitamine K équivalents) ou ayant des antécédents du syndrome de Richter ou chez qui l'on soupçonne la présence de ce syndrome.

Au total, 310 patients admissibles ont été répartis aléatoirement dans deux groupes, l'un recevant l'acalabrutinib (n = 155) et l'autre recevant le choix du chercheur, soit la combinaison IDELA-RIT (n = 119) ou la combinaison BEN-RIT (n = 36). En général, les caractéristiques démographiques et de la maladie sont équilibrées dans les groupes de traitement. L'âge médian des patients est de 67 ans (intervalle de 32 à 90). Au début de l'essai, la plupart des patients ont un indice fonctionnel ECOG de 0 ou de 1 (87 %), 48,7 % des patients présentent une masse tumorale importante (nœud lymphatique d'au moins 5 cm), 60,6 % des patients manifestent des signes généraux et 53,2 % des patients présentent une cytopénie. Quant aux différences, la période médiane écoulée entre le diagnostic initial et la répartition aléatoire est plus longue dans le groupe de l'acalabrutinib (85,3 mois) que dans celui du traitement au choix du chercheur (79,0 mois), une différence d'environ cinq mois. En ce qui concerne les caractéristiques à haut risque, 15,8 % des patients présentent une délétion 17p, 26,8 % des patients présentent une délétion 11q et 23,5 % des patients présentent une mutation du gène *TP53*, leur répartition étant généralement équilibrée entre les groupes. Une proportion plus élevée de patients ne présente pas de mutation du gène *IgHV* dans le groupe du traitement au choix du chercheur (80,6 %) que dans le groupe de l'acalabrutinib (76,1 %). De plus, une proportion supérieure des patients du groupe de l'acalabrutinib n'a reçu qu'un seul traitement antérieur (53 %) comparativement au groupe du traitement au choix du chercheur (43 %); le nombre médian de traitements antérieurs dans chaque groupe est respectivement de un et de deux. Si l'on tient compte de multiples facteurs, le pronostic dans le groupe de l'acalabrutinib pourrait être plus favorable en raison d'une plus longue période entre le diagnostic initial et la répartition aléatoire, d'une proportion plus élevée de patients atteints de la maladie de Rai au stade I et d'une proportion plus élevée de patients qui ont reçu un seul traitement antérieur comparativement au groupe du traitement au choix du chercheur.

Principaux résultats quant à l'efficacité : bénéfice de SSP statistiquement significatif et d'importance clinique pour l'acalabrutinib comparativement à la combinaison IDELA-RIT et à la combinaison BEN-RIT; données incomplètes sur la SG

On évalue la réponse tumorale et la progression de la maladie selon les critères de l'iwCLL de 2008. Tous les critères d'évaluation principal et secondaires de l'efficacité ont été ajustés pour tenir compte des comparaisons multiples et soumis à une analyse selon une séquence hiérarchique fixe pour établir la signification statistique.

L'analyse primaire de l'efficacité repose sur une analyse intermédiaire prédéterminée (date limite de collecte des données du 15 janvier 2019) après un suivi médian de 16,1 mois (intervalle de 0,03 à 22,4). Une analyse finale descriptive a été réalisée après un suivi médian de 22 mois fondée sur l'évaluation du chercheur (date limite de collecte des données du 1^{er} août 2019). Les principaux résultats relatifs à l'efficacité sur lesquels le CEEP a délibéré sont la SSP évaluée par un CEI (critère d'évaluation principal) et la SG (principal critère d'évaluation secondaire).

Critère d'évaluation principal :

- SSP évaluée par un CEI : repose sur un total de 27 (17,4 %) événements de SSP évalués par un CEI dans le groupe de l'acalabrutinib et de 68 (43,9 %) événements de SSP dans le groupe du traitement au choix du chercheur. La SSP médiane n'est pas atteinte dans le groupe de l'acalabrutinib, tandis qu'elle est de 16,5 mois (IC à 95 % de 14,0 à 17,1) dans le groupe du traitement au choix du chercheur. L'acalabrutinib démontre une réduction statistiquement significative du risque de progression de la maladie ou de décès par rapport au choix du chercheur, soit la combinaison IDELA-RIT ou la combinaison BEN-RIT (rapport des risques instantanés [RRI] = 0,31; IC à 95 % de 0,20 à 0,49; P < 0,0001). Les résultats de l'analyse finale concernant ce critère d'évaluation fondé sur l'évaluation du chercheur concordent avec ceux de l'analyse intermédiaire (RRI = 0,27; IC à 95 % de 0,18 à 0,40).

Critères d'évaluation secondaires :

- SG : comme la signification statistique du taux de réponse globale n'est pas atteinte (voir ci-dessous), les résultats relatifs à la SG sont considérés comme étant descriptifs sur la base de l'analyse statistique hiérarchique. Au moment de l'analyse intermédiaire, les données sur la SG sont considérées comme incomplètes et la SG médiane n'est atteinte dans aucun des groupes de traitement. Au total, 15 patients (10 %) du groupe de l'acalabrutinib et 18 patients (12 %) du groupe du traitement au choix du chercheur sont décédés (IDELA-RIT : n = 13; BEN-RIT : n = 5), et il n'y a aucune différence entre les groupes de traitement (RRI = 0,84; IC à 95 % de 0,42 à 1,66). Les résultats de l'analyse finale concernant ce critère d'évaluation concordent avec ceux de l'analyse intermédiaire (RRI = 0,78; IC à 95 % de 0,44 à 1,40).

- Taux de réponse globale évalué par un CEI : on observe entre les groupes de traitement une différence absolue de 5,8 % qui n'atteint pas la signification statistique au moment de l'analyse intermédiaire ($P = 0,22$). Dans le groupe de l'acalabrutinib, le taux de réponse globale est de 81,3 % (IC à 95 % de 74,5 à 86,6) comparativement à 75,5 % (IC à 95 % de 68,1 à 81,6) dans celui du traitement au choix du chercheur.
- DDR évaluée par un CEI : les résultats relatifs à la DDR sont également considérés comme étant descriptifs sur la base de l'analyse statistique hiérarchique. La DDR n'est pas atteinte dans le groupe de l'acalabrutinib, tandis qu'elle est de 13,6 mois (IC à 95 % de 11,9 à non atteinte) dans celui du traitement au choix du chercheur, ce qui représente une prolongation de la DDR qui donne l'avantage à l'acalabrutinib par rapport au choix du chercheur (RRI = 0,33; IC à 95 % de 0,19 à 0,59).

Les résultats des analyses par sous-groupes prédéfinis concernant la SSP évaluée par un CEI (reposant sur l'analyse intermédiaire) définis selon les caractéristiques démographiques et de la maladie montrent un bénéfice de SSP constant à l'avantage de l'acalabrutinib dans presque tous les sous-groupes de patients examinés (quelques sous-groupes sont limités par la petite taille de l'échantillon). Une analyse à postériori exploratoire de la SSP évaluée par un CEI réalisée par type de traitement choisi par le chercheur montre également un bénéfice de SSP pour l'acalabrutinib lorsqu'on le compare à la combinaison IDELA-RIT (RRI = 0,29; IC à 95 % de 0,18 à 0,46) ou à la combinaison BEN-RIT (RRI = 0,36; IC à 95 % de 0,19 à 0,69). Les résultats de l'analyse finale concernant cette comparaison concordent avec ceux de l'analyse intermédiaire.

Résultats rapportés par les patients : aucune différence importante sur le plan clinique entre les groupes pour la plupart des mesures de la QV; diminution de la fatigue dans tous les groupes de traitement

La QVLS rapportée par les patients a été évaluée dans le cadre de l'essai ASCEND et mesurée à l'aide du questionnaire FACIT-Fatigue, un critère d'évaluation secondaire de l'essai, et des questionnaires EORTC-QLQ-C30 et EQ-5D-5L, qui sont des résultats exploratoires.

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

(Le rapport d'orientation de l'ACMTS renferme certains renseignements cliniques que le promoteur a demandé de tenir confidentiels, en vertu des lignes directrices de divulgation d'information de l'ACMTS. Ces renseignements demeureront caviardés jusqu'au 30 avril 2021, à moins que le promoteur n'autorise leur diffusion publique avant.)

Innocuité : l'acalabrutinib présente moins d'effets toxiques que la combinaison IDELA-RIT et des effets toxiques comparables à ceux de la combinaison BEN-RIT

Au total, 307 patients ont fait partie des analyses d'innocuité dans l'essai ASCEND, soit 154 patients dans le groupe de l'acalabrutinib et 153 patients dans celui du traitement au choix du chercheur (118 patients ont reçu la combinaison IDELA-RIT et 35 patients ont reçu la combinaison BEN-RIT). La durée médiane du traitement par l'acalabrutinib est de 15,7 mois. En ce qui concerne le groupe du traitement au choix du chercheur, chez les patients traités par la combinaison IDELA-RIT, la durée médiane du traitement est de 11,5 mois pour l'idéalalisib et de 5,5 mois pour le rituximab. Chez les patients traités par la combinaison BEN-

RIT, la durée médiane du traitement est de 5,6 mois pour la bendamustine et de 5,5 mois pour le rituximab. Au moment de la date limite de collecte des données, 80 % des patients recevaient encore leur traitement dans le groupe de l'acalabrutinib, comparativement à 31,9 % des patients du groupe de la combinaison IDELA-RIT et à aucun patient du groupe de la combinaison BEN-RIT. Au total, 35 patients (23 %) sont passés du choix du chercheur à l'acalabrutinib. Dans l'ensemble, peu de patients ont reçu un traitement ultérieur après l'arrêt des médicaments à l'étude (8,4 % des patients du groupe de l'acalabrutinib et 7,1 % de ceux du groupe du traitement au choix du chercheur), ce qui reflète la durée de suivi relativement courte de l'essai.

Une proportion semblable de patients dans chaque groupe de traitement a connu des EI tous grades confondus (93,5 % dans le groupe de l'acalabrutinib et 94,8 % dans celui du traitement au choix du chercheur qui comprend 99,2 % des patients traités par la combinaison IDELA-RIT et 80,0 % de ceux traités par la combinaison BEN-RIT). Les EI tous grades confondus les plus fréquents dans le groupe de l'acalabrutinib sont la céphalée (22,1 %), la neutropénie (19,5 %) et la diarrhée (18,2 %). Dans le groupe du traitement au choix du chercheur, la diarrhée (46,6 %), la neutropénie (44,9 %), la fièvre (17,8 %) et la toux (15,3 %) sont les EI les plus fréquents chez les patients traités par la combinaison IDELA-RIT, tandis que chez ceux traités par la combinaison BEN-RIT, les EI les plus fréquents sont la neutropénie (34,3 %), la fatigue (22,9 %), la réaction à la perfusion (22,9 %), la nausée (20,0 %) et la fièvre (17,1 %).

La proportion de patients ayant connu des EI de grade 3 ou plus est plus élevée dans le groupe du traitement au choix du chercheur chez les patients traités par la combinaison IDELA-RIT (89,8 %) que chez ceux traités par la combinaison BEN-RIT (48,6 %) et que dans le groupe de l'acalabrutinib (49,4 %). Les EI de grade 3 ou les plus fréquents dans les deux groupes de traitement sont la neutropénie, qui est survenue chez une proportion plus élevée de patients du groupe du traitement au choix du chercheur (IDELA-RIT : 39,8 %; BEN-RIT : 31,4 %) comparativement au groupe de l'acalabrutinib (15,6 %). Suivaient dans le groupe de l'acalabrutinib l'anémie (11,7 %) et la pneumonie (5,2 %). Dans le groupe du traitement au choix du chercheur, chez les patients traités par la combinaison IDELA-RIT, les EI de grade 3 ou plus les plus fréquents après la neutropénie sont la diarrhée (23,7 %), la pneumonie (8,5 %) et l'augmentation du taux d'alanine aminotransférase (8,5 %); et chez les patients traités par la combinaison BEN-RIT, le deuxième EI le plus fréquent est l'anémie (8,6 %). Des EIG sont survenus chez 28,6 % des patients du groupe de l'acalabrutinib et chez 49,0 % de ceux du groupe du traitement au choix du chercheur (IDELA-RIT : 55,9 %; BEN-RIT : 25,7 %). Une proportion plus élevée de patients traités par la combinaison IDELA-RIT ont subi un EIG de grade 3 ou plus (50,8 %) comparativement à ceux traités par la combinaison BEN-RIT (25,7 %) et à ceux du groupe de l'acalabrutinib (26,6 %). Parmi les patients traités par l'acalabrutinib, l'EIG le plus fréquent est la pneumonie (5,2 %). Dans le groupe du traitement au choix du chercheur, les EIG les plus fréquents sont la diarrhée (13,6 %) et la pneumonie (8 %) chez les patients traités par la combinaison IDELA-RIT, et aucun EIG n'est survenu chez plus d'un patient traité par la combinaison BEN-RIT.

Des événements cardiaques tous grades confondus sont survenus chez une proportion plus élevée de patients traités par l'acalabrutinib (13 %), surtout des cas de fibrillation auriculaire (5 %), comparativement à ceux traités par la combinaison IDELA-RIT (8 %) et à ceux traités par la combinaison BEN-RIT (9 %). Des événements cardiaques de grade 3 ou plus sont survenus chez un nombre plus élevé de patients traités par la combinaison BEN-RIT (9 %), un taux similaire d'événements ayant été observé chez les patients traités par l'acalabrutinib (3 %) et la combinaison IDELA-RIT (3 %). Les hémorragies tous grades confondus sont plus fréquentes chez les patients traités par l'acalabrutinib (26 %) que chez ceux traités par la combinaison IDELA-RIT (8 %) ou la combinaison BEN-RIT (6 %); toutefois, les EI de grade 3 ou plus, dont les événements hémorragiques majeurs, sont comparables entre les groupes de traitement.

Une proportion plus élevée de patients traités par la combinaison IDELA-RIT dans le groupe du traitement au choix du chercheur ont interrompu le traitement (58 %), principalement pour cause d'EI, comparativement à ceux traités par la combinaison BEN-RIT (11 %) et à ceux traités par l'acalabrutinib (23 %). Les réductions de doses sont également plus fréquentes dans le groupe du traitement au choix du chercheur et ont été nécessaires chez une proportion plus élevée de patients traités par l'idélalisib (47 %) comparativement à ceux traités par la bendamustine (17 %) et aux patients du groupe de l'acalabrutinib (8 %). De la même façon, moins d'abandons de traitement pour cause d'EI sont survenus dans le groupe de l'acalabrutinib (10,4 %) comparativement au groupe du traitement au choix du chercheur (IDELA-RIT : 52,5 %; BEN-RIT : 17,1 %).

Des EI apparus au traitement ayant mené au décès sont survenus chez six patients (4 %) du groupe de l'acalabrutinib et chez sept patients (5 %) traités par le choix du chercheur, soit la combinaison IDELA-RIT (n = 5) ou la combinaison BEN-RIT (n = 2).

Limites : mode ouvert de l'essai, exécution disproportionnée des évaluations des résultats rapportés par les patients entre les groupes de traitement, données sur la SG incomplètes et faussées par le passage d'un traitement à un autre, aucune comparaison directe avec l'ibrutinib

Dans l'ensemble, l'essai ASCEND est un ECR de phase III rigoureux. Voici les principaux aspects qui, de l'avis de l'équipe des spécialistes de la méthodologie, limitent la portée de l'essai :

- Le mode ouvert de l'essai est susceptible d'introduire de multiples biais (p. ex., biais de déclaration, de détection et dus aux co-interventions), car le traitement à l'étude n'était pas à l'insu des patients ni des chercheurs. Il se peut que des biais provenant des chercheurs et des patients puissent avoir influencé l'évaluation de résultats plus subjectifs tels que l'innocuité et la QV. Il est peu probable que le critère d'évaluation principal, à savoir la SSP évaluée par un CEI, et les critères d'évaluation secondaires, dont le taux de réponse globale évalué par un CEI et la SG, aient été influencés par le plan de l'essai, car le CEI ne connaissait pas le traitement à l'étude que recevait le patient.
- En raison des différences relatives aux schémas posologiques et aux modes d'administration des traitements à l'étude, la comparaison des traitements est inégale en ce qui concerne l'exposition au traitement. Le traitement continu par l'acalabrutinib peut continuer à procurer un bénéfice clinique (surtout pour retarder la progression) comparativement au traitement dont la durée est fixe, car la maladie est traitée sur une période plus longue. Cette exposition plus longue au traitement peut entraîner un biais qui donne l'avantage au groupe de l'acalabrutinib, car les patients recevant un traitement pendant une durée fixe n'ont pas la même possibilité de prolonger la SSP grâce à un traitement continu.
- Comme les patients du groupe du traitement au choix du chercheur ont terminé leur traitement actif plus tôt, l'observance des évaluations régulières des résultats rapportés par les patients est plus faible. Le taux d'exécution des patients pour chaque outil de mesure des résultats rapportés par les patients diminue au fil du temps dans chaque groupe de traitement, mais cette diminution est disproportionnée, car de moins en moins de patients du groupe du traitement au choix du chercheur effectuent les évaluations à chaque moment d'évaluation. Le groupe restreint de patients qui a continué à effectuer les évaluations des résultats rapportés par les patients dans le groupe du traitement au choix du chercheur peut ne pas être représentatif de tous les patients répartis aléatoirement dans ce groupe de traitement. Il subsiste donc une certaine incertitude quant à savoir si les résultats obtenus sont généralisables à l'ensemble de la population de l'essai ASCEND.
- Les données relatives à la SG sont considérées comme étant incomplètes et impossibles à interpréter au moment de l'analyse primaire de l'efficacité sur la base d'un faible nombre d'événements et d'une SG qui n'est pas atteinte dans chaque groupe de traitement. Les données relatives à la SG à long terme provenant de l'essai peuvent être faussées par le passage de patients du groupe du traitement au choix du chercheur vers celui de l'acalabrutinib et par l'administration de traitements après l'essai. En outre, toute analyse ultérieure de la SG sera considérée comme une analyse descriptive.
- Il y a certains déséquilibres sur le plan des caractéristiques initiales de la maladie, ce qui donne à penser que les patients du groupe de l'acalabrutinib pourraient avoir eu un pronostic plus favorable au début de l'essai que ceux du groupe du traitement au choix du chercheur, et ces différences peuvent avoir influencé les résultats relatifs à l'efficacité. Chez les patients du groupe de l'acalabrutinib, la période écoulée entre le diagnostic initial et la répartition aléatoire est plus longue, une proportion légèrement plus élevée de patients sont atteints de la maladie de Rai au stade I et une proportion plus élevée de patients n'ont reçu qu'un seul traitement comparativement aux patients du groupe du traitement au choix du chercheur. Ce qui est le plus préoccupant concernant ces déséquilibres est la différence de 10 % entre les groupes de traitement pour ce qui est des patients qui n'ont reçu qu'un traitement. Cette différence, combinée aux autres déséquilibres observés entre les groupes, peut fausser les résultats relatifs à l'efficacité et donner l'avantage à l'acalabrutinib.
- Le schéma thérapeutique de la combinaison IDELA-RIT, le traitement comparateur reçu par la plupart des patients du groupe du traitement au choix du chercheur, n'est pas utilisé couramment dans la pratique clinique canadienne. Selon la pratique actuelle, le comparateur le plus pertinent pour l'acalabrutinib serait l'ibrutinib en monothérapie. En l'absence d'un essai qui compare directement l'acalabrutinib et l'ibrutinib, le promoteur a soumis des CIA qui comparent indirectement l'efficacité et l'innocuité de l'acalabrutinib, de l'ibrutinib et de la combinaison VEN-RIT dans le traitement des patients atteints de LLC R/R. Après l'appariement des caractéristiques initiales sommaires entre l'essai ASCEND et les essais menés sur les comparateurs (RESONATE et MURANO), les résultats des CIA montrent que l'acalabrutinib présente une efficacité semblable à celle de l'ibrutinib et de la combinaison VEN-RIT pour ce qui est de la SSP et de la SG. Les résultats relatifs à l'innocuité donnent l'avantage au traitement par l'acalabrutinib dans les deux comparaisons; comparativement à l'ibrutinib, l'acalabrutinib est associé à une diminution du risque de diarrhée, de fatigue, d'œdème périphérique, d'anémie et d'hypertension tous grades confondus; et comparativement à la combinaison VEN-RIT, l'acalabrutinib est associé à une diminution du risque de diarrhée et de neutropénie tous grades confondus ainsi que d'EIG. En revanche, le risque d'anémie de grade 3 ou 4 est considérablement accru chez les patients traités par l'acalabrutinib comparativement à ceux traités par l'ibrutinib, et le risque de céphalées tous grades confondus est considérablement accru chez les patients traités par l'acalabrutinib comparativement à ceux traités par la combinaison VEN-RIT. L'équipe des spécialistes de la méthodologie a constaté plusieurs limites concernant les CIA soumises, à savoir l'utilisation d'analyses sans comparateur commun, une hétérogénéité des essais retenus liée aux caractéristiques des patients et des essais

et la petite taille de l'échantillon de l'essai ASCEND dans les deux comparaisons après l'appariement, ce qui laisse entendre qu'il y a des différences importantes entre les patients de l'essai ASCEND et ceux des essais menés sur les comparateurs, et vraisemblablement des préoccupations importantes en matière de généralisabilité associées aux patients de l'essai ASCEND qui étaient inclus dans chaque analyse de CIA comparativement à l'ensemble de la population de patients de cet essai. En raison des limites méthodologiques associées aux CIA, l'équipe des spécialistes de la méthodologie conclut que ces résultats devraient être interprétés avec prudence.

Besoin et fardeau de la maladie : le caractère incurable et persistant de la LLC exige d'autres options thérapeutiques pour répondre aux besoins et aux préférences des patients

Malgré un taux de survie relativement élevé, la LLC demeure une maladie incurable. Les patients atteints de LLC meurent des suites d'une aplasie médullaire (généralement d'une infection ou d'une hémorragie) ou d'une transformation de la LLC en un lymphome non hodgkinien agressif, un processus connu sous le nom de transformation de Richter. La plupart des patients connaîtront une réponse partielle au traitement initial, mais la maladie récidivera inévitablement, nécessitant de multiples traitements. En contexte de récurrence, les stratégies thérapeutiques dépendent du nombre de traitements antérieurs et de leur intensité, de la durée de la réponse aux traitements antérieurs, de même que des affections comorbides du patient. L'ibrutinib est devenu le traitement de deuxième intention administré habituellement contre la LLC R/R. Ce médicament et la combinaison IDELA-RIT sont des options thérapeutiques largement remboursées dans le traitement de la LLC R/R au Canada; toutefois, la combinaison IDELA-RIT est utilisée moins souvent à cause des effets toxiques plus importants associés à l'idélalisib et de la relative facilité d'administration de l'ibrutinib. Les patients âgés peuvent recevoir une chimio-immunothérapie comme la combinaison BEN-RIT, bien que son remboursement ne soit pas uniforme au Canada et que cette combinaison soit associée à des effets toxiques hématologiques et à des infections. Le vénétoclax administré en monothérapie ou combiné au rituximab est également remboursé dans le traitement de la LLC R/R et utilisé surtout chez les patients qui connaissent une progression de la maladie malgré un traitement par l'ibrutinib. Même si des options thérapeutiques efficaces sont offertes, un besoin est à combler en matière de traitements supplémentaires contre la LLC. Étant donné la longue évolution naturelle de la maladie et l'inévitabilité de la récurrence, il faut des traitements qui améliorent la maîtrise de la maladie, sont moins toxiques et plus tolérables et permettent aux patients de choisir des options qui répondent le mieux à leurs propres besoins et préférences. L'acalabrutinib est un inhibiteur de la BTK de deuxième génération qui possède une activité inhibitrice encore plus sélective et présente moins d'effets hors cibles sur les autres kinases, ce qui, en théorie, devrait réduire son profil d'EI comparativement à celui de l'ibrutinib. Par conséquent, l'acalabrutinib constituerait une autre option thérapeutique au profil d'innocuité différent pour les patients ayant des contre-indications ou présentant une intolérance aux traitements offerts actuellement.

Commentaires de cliniciens inscrits : besoin à combler par l'acalabrutinib chez les patients présentant une intolérance à l'ibrutinib ou des problèmes cardiaques

Des cliniciens inscrits ont émis des commentaires au nom de deux organismes dans le cadre de l'examen de l'acalabrutinib utilisé dans le traitement de la LLC R/R : Action Cancer Ontario (un clinicien) et Lymphome Canada (sept cliniciens). Tous les cliniciens de Lymphome Canada indiquent qu'ils ont utilisé l'acalabrutinib dans le traitement de la LLC tandis que le clinicien d'Action Cancer Ontario l'a peu utilisé. Les cliniciens indiquent que les comparateurs appropriés de l'acalabrutinib dans le traitement de la LLC R/R sont l'ibrutinib, la combinaison IDELA-RIT, la combinaison VEN-RIT et la combinaison BEN-RIT. Les cliniciens répondants estiment en outre que la plupart des cliniciens experts n'envisageraient pas la chimio-immunothérapie comme une option thérapeutique appropriée chez les patients atteints de LLC qui connaissent une récurrence après une chimio-immunothérapie antérieure. Les cliniciens inscrits considèrent que l'acalabrutinib comble un besoin clinique chez deux groupes de patients particuliers : les patients présentant une intolérance à l'ibrutinib et ceux à qui l'ibrutinib ne convient pas à cause de sa cardiotoxicité. Dans le cas des patients présentant une intolérance à l'ibrutinib, les cliniciens affirment que rien n'indique qu'on ne devrait pas administrer l'acalabrutinib chez les patients qui ont cessé le traitement par l'ibrutinib sans signes de progression de la maladie. D'après les données probantes, l'efficacité et la tolérabilité de l'ibrutinib et de l'acalabrutinib sont semblables. Concernant les patients atteints de problèmes cardiaques, les cliniciens préfèrent utiliser l'acalabrutinib chez les patients prenant des anticoagulants, les patients présentant des affections comorbides cardiaques (p. ex., fibrillation auriculaire), ceux vulnérables aux événements cardiovasculaires (p. ex., arythmie et hypertension) et les patients d'un âge avancé. En ce qui concerne la séquence et la priorité d'administration des traitements, l'acalabrutinib pourrait être utilisé en contexte de deuxième intention ou plus, comme l'ibrutinib, après la chimio-immunothérapie et avant le vénétoclax, et en contexte de troisième intention après le traitement à base de vénétoclax. Tous les cliniciens inscrits préfèrent l'acalabrutinib à la combinaison IDELA-RIT en raison du profil d'effets secondaires et de la mauvaise tolérabilité de la combinaison, qui peuvent nécessiter des perfusions et l'abandon du traitement combiné avant même que le patient en retire un bénéfice aussi important que celui auquel on s'attend de l'acalabrutinib. Toutefois, leur opinion est moins unanime en ce qui concerne leur préférence entre l'acalabrutinib et la combinaison VEN-RIT. Dans l'ensemble, les cliniciens de Lymphome Canada croient que rien ne permet de conclure qu'une séquence de traitements (c.-à-d. un inhibiteur de la protéine BCL-2 suivi d'un inhibiteur de la BTK, ou l'inverse) serait supérieure à une autre sur la base des données cliniques disponibles à l'heure actuelle.

Valeurs et attentes des patients

Expérience des patients atteints de LLC R/R : la fatigue, les infections fréquentes et la diminution de la numération globulaire sont des symptômes importants de la maladie à maîtriser; besoin d'autres options thérapeutiques présentant moins d'effets secondaires

Deux groupes de défense des intérêts des patients individuels, Lymphome Canada et le CLLPAG, ont fourni conjointement des observations dans le cadre de l'examen sur l'acalabrutinib en monothérapie dans le traitement de la LLC R/R chez le patient qui a déjà reçu au moins un traitement. Les données sont tirées de trois sondages réalisés en ligne dans lesquels la plupart des répondants sont du Canada, des États-Unis et du Royaume-Uni. Les patients atteints de LLC mentionnent qu'à mesure que la maladie progresse, les symptômes sont de plus en plus présents; une fatigue permanente, des infections fréquentes et une diminution de la numération globulaire sont des symptômes fréquents qu'ils jugent importants à maîtriser. La fatigue et le manque d'énergie, les infections fréquentes et l'essoufflement sont les symptômes qui affectent la QV de façon continue. Les patients et les aidants mentionnent une angoisse et une inquiétude constantes à cause de la maladie. Les aspects psychosociaux de la LLC sont le manque de concentration et l'influence de la maladie sur l'image personnelle et les émotions; et les sautes d'humeur sont mentionnées comme affectant particulièrement le fonctionnement, la capacité de travailler, les déplacements, les activités de la vie quotidienne, la famille, les amitiés et les rapports intimes des patients.

En moyenne, les patients déclarent avoir reçu deux traitements antérieurs, et les schémas thérapeutiques les plus fréquents sont la fludarabine, le cyclophosphamide et le rituximab, suivis de la combinaison BEN-RIT comme traitements intraveineux classiques. Les traitements par voie orale reçus le plus souvent sont l'ibrutinib (le plus fréquent), le vénétoclax et l'idélalisib. Selon les patients sondés, la fatigue, la diminution de la numération globulaire, la nausée, la diarrhée et les infections sont les effets secondaires les plus préoccupants associés aux traitements utilisés actuellement contre la LLC. Les symptômes ressentis, l'évolution de la maladie et la réponse et la tolérance aux traitements varient considérablement d'un patient à l'autre, soulignant ainsi l'utilité et le besoin d'autres options thérapeutiques efficaces présentant des effets secondaires moins nombreux et plus tolérables. Les patients ne sont pas entièrement d'accord sur le fait que les traitements actuels atténuent les symptômes de la maladie. Les traitements par voie orale ont moins de répercussions sur la QV que les traitements par voie intraveineuse, si l'on en croit le nombre moins élevé de consultations cliniques, la diminution de la fatigue liée au traitement, le rétablissement du niveau d'activité, la tolérabilité du traitement et la fréquence et le nombre moins élevés des infections.

Valeurs, expérience ou attentes des patients par rapport au traitement : maîtrise de la maladie, moins d'effets toxiques, amélioration de la QV et accès à des traitements par voie orale abordables

Les patients accordent de l'importance et une priorité aux nouveaux traitements capables d'offrir une meilleure efficacité (c.-à-d. maîtrise de la maladie), moins d'effets toxiques, une amélioration de la QV, des traitements accessibles et abordables et un accès à des traitements par voie orale. Parmi les patients sondés, 20 avaient déjà reçu un traitement par l'acalabrutinib contre la LLC R/R, et chez la plupart de ces patients, le diagnostic de la maladie remonte à plus de 10 ans. La moitié des patients mentionnent que tous leurs symptômes de la LLC sont soulagés par l'acalabrutinib, les symptômes les plus fréquents étant l'augmentation du nombre de lymphocytes, la fatigue et le manque d'énergie et l'hypertrophie des nœuds lymphatiques. En revanche, les symptômes mentionnés le plus souvent par les patients comme n'étant pas soulagés par l'acalabrutinib sont la fatigue, les infections fréquentes et la douleur. La capacité de l'acalabrutinib à atténuer la fatigue ne fait pas l'unanimité parmi les patients. Les effets secondaires de l'acalabrutinib signalés le plus souvent sont la diarrhée, la céphalée et les douleurs musculaires et articulaires. La plupart des patients mentionnent que les effets secondaires du traitement par l'acalabrutinib n'ont eu que peu de répercussions, voire aucune, sur leur QV et que certains aspects de la vie quotidienne, comme la capacité de passer du temps avec la famille et les amis, de voyager, de remplir les obligations familiales et d'effectuer les tâches domestiques, se sont améliorés. Dans l'ensemble, les patients indiquent que l'acalabrutinib est un traitement efficace qui présente des effets secondaires légers leur permettant de maintenir ou de retrouver une bonne QV. En outre, certains patients considèrent l'acalabrutinib comme étant une option moins toxique que l'ibrutinib; la moitié des patients sondés avaient déjà reçu de l'ibrutinib et tous avaient abandonné le traitement en raison d'effets secondaires intolérables.

ÉVALUATION ÉCONOMIQUE

L'acalabrutinib est offert en capsules de 100 mg au prix indiqué de 135,98 \$ la capsule. L'acalabrutinib à 100 mg est administré deux fois par jour jusqu'à ce qu'il y ait progression de la maladie. Le coût de l'acalabrutinib est estimé à 7 615 \$ par cycle (28 jours).

Le promoteur a soumis une analyse coût-utilité qui compare les coûts et les résultats de l'acalabrutinib (monothérapie) à ceux des options thérapeutiques offertes à l'heure actuelle dans le traitement de la LLC chez le patient ayant déjà reçu au moins un traitement, sauf un traitement par un inhibiteur de la protéine BCL-2 ou un inhibiteur de la BTK (c.-à-d. LLC R/R). Le scénario de référence compare l'acalabrutinib à l'ibrutinib. Les analyses du scénario ont été réalisées en effectuant des comparaisons par paire

avec les combinaisons IDELA-RIT, IDELA-RIT/BEN-RIT et VEN-RIT. La population modélisée est en conformité avec l'indication approuvée par Santé Canada, la demande de remboursement du promoteur et la cohorte de patients recrutés pour l'essai ASCEND. Les couts et les années de vie ajustées en fonction de la qualité (AVAQ) ont été modélisés sur un horizon temporel de 15 ans à partir de la perspective du système public de soins de santé. Le promoteur a soumis un modèle à survie partitionnée comprenant les états de santé suivants : sans progression (SP), progression de la maladie et décès. Au départ, on suppose que tous les patients sont dans l'état SP et traités dans un contexte de deuxième intention, puis, au fil du temps, la proportion de patients chez qui la maladie progresse pendant le traitement de deuxième intention est estimée en calculant la différence entre la proportion de patients en vie (estimée à partir de la courbe de SG) et la proportion de patients dans l'état SP (estimée à partir de la courbe de SSP). Des modèles de survie paramétriques ajustés aux données sur la SSP et la SG de l'essai ASCEND ont été utilisés pour documenter la comparaison entre l'acalabrutinib et les combinaisons IDELA-RIT/BEN-RIT et IDELA-RIT. Les données sur l'efficacité comparative pour l'ibrutinib et la combinaison VEN-RIT ont été calculées à l'aide d'une CIA, qui comprend les données sur la SSP et la SG provenant de l'essai RESONATE pour l'ibrutinib et de l'essai MURANO pour la combinaison VEN-RIT. Les données individuelles sur les patients du groupe de l'acalabrutinib de l'essai ASCEND ont été pondérées pour s'assurer que les caractéristiques initiales moyennes de l'essai ASCEND correspondent à celles des patients des essais menés sur les comparateurs.

Le principal aspect qui, de l'avis de l'ACMTS, limite la portée de l'analyse pharmacoéconomique du promoteur est que les rapports des risques instantanés calculés à partir des CIA introduisent une incertitude importante dans le modèle qui n'a pas été suffisamment étudiée et intégrée dans l'analyse économique.

Étant donné l'incapacité de pallier les limites associées aux données probantes cliniques comparatives, dont l'absence d'une comparaison directe entre l'acalabrutinib et les comparateurs autres que les combinaisons IDELA-RIT/BEN-RIT et le peu de données probantes sur la SSP et la SG au-delà de la durée de l'essai, les résultats de la nouvelle analyse de l'ACMTS sont associés à une incertitude.

L'ACMTS estime que l'acalabrutinib est l'option dominante (couts totaux moins élevés [2 644 \$] et gain total d'AVAQ plus important [0, 12]) par rapport à l'ibrutinib. Toutefois, les analyses de scénario donnent à penser que même de légères variations dans les hypothèses cliniques ont de grandes répercussions sur les résultats prévus, ce qui, dans certains cas, rend l'acalabrutinib moins efficace que l'ibrutinib. Cela est en grande partie dû au fait que les données cliniques provenant des CIA laissent entendre que l'efficacité de l'acalabrutinib ne diffère pas beaucoup de celle des autres traitements ciblés, dont l'ibrutinib. Sur la base des données probantes directes de l'essai ASCEND, l'acalabrutinib est associé à un cout plus élevé et à un gain plus important d'AVAQ, les rapports cout/efficacité différentiels (RCED) étant de 142 169 \$ par AVAQ lorsqu'on le compare aux combinaisons IDELA-RIT/BEN-RIT et de 129 522 \$ par AVAQ lorsqu'on le compare à la combinaison IDELA-RIT. Une réduction de prix de l'acalabrutinib d'au moins 17 % est nécessaire pour atteindre un RCED de 50 000 \$ par AVAQ comparativement aux combinaisons IDELA-RIT/BEN-RIT ou à la combinaison IDELA-RIT. Comparativement à la combinaison VEN-RIT, l'acalabrutinib est dominé (c.-à-d. couts plus élevés et gain d'AVAQ moins important). Une réduction de prix de l'acalabrutinib de plus de 80 % est nécessaire pour atteindre un RCED de 50 000 \$ par AVAQ comparativement à la combinaison VEN-RIT, en supposant que cette dernière soit considérée comme un comparateur principal.

FAISABILITÉ DE L'ADOPTION

Aspects à prendre en considération dans la mise en œuvre et impact budgétaire : l'analyse d'impact budgétaire soumise est associée à une incertitude importante

L'analyse d'impact budgétaire du promoteur est associée à des incertitudes et à des divergences notables quant à l'estimation de la taille de la population, et aux hypothèses concernant le remplacement de comparateurs moins coûteux par l'acalabrutinib. Les nouvelles analyses de l'ACMTS donnent à penser que la mise sur le marché de l'acalabrutinib pourrait permettre d'économiser entre 1 960 051 \$ et 2 972 943 \$ sur trois ans sur la base des prix soumis et accessibles au public. Des questions ayant trait aux traitements financés, aux patients admissibles, à la mise en œuvre et à la séquence d'administration et à la priorité des traitements sont abordées à l'annexe 1.

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

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 ^{re} Jennifer Bell, bioéthicienne	D ^r Christian Kollmannsberger, oncologue
D ^r Kelvin Chan, oncologue	Cameron Lane, patient
D ^r Winson Cheung, oncologue	D ^r Christopher Longo, économiste de la santé
D ^r Michael Crump, oncologue	Valerie McDonald, patiente
D ^r Avram Denburg, oncologue pédiatre	D ^{re} Marianne Taylor, oncologue
	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} Maureen Trudeau, qui n'a pas voté en raison de sa fonction de présidente du Comité.
- La D^{re} W. Dominika Wranik, qui n'était pas présente à la réunion.

Comme la recommandation initiale satisfait les critères de conversion rapide en recommandation finale, il n'y a pas eu de réunion de reconsidération, de délibération ni de vote en vue de la recommandation finale.

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 divulguer les conflits d'intérêts au fur et à mesure. En ce qui concerne l'examen de l'acalabrutinib dans le traitement de la LLC R/R, aucun membre n'est en conflit d'intérêts réel, possible ou perçu et, conformément aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts, aucun des membres 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 patients, 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. Le promoteur, principal propriétaire des données, n'a pas consenti à la divulgation de certains renseignements; 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

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, par là, 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 du 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 à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

Caviardage : À la demande du promoteur, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux lignes directrices de divulgation d'information dans le cadre du PPEA.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (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.

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

Question du GCP	Recommandation du CEEP
Population de patients admissibles	
<p>La demande de remboursement vise le traitement de la LLC chez le patient ayant déjà reçu un traitement. Les patients des catégories suivantes seraient-ils admissibles au traitement par l'acalabrutinib dans le contexte de R/R?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patients ayant déjà été traités par l'ibrutinib ou un autre inhibiteur du BCR (p. ex., idélalisib) ou ceux ayant déjà été traités par un inhibiteur de la protéine BCL-2. L'acalabrutinib est-il actif chez ces patients? • Patients présentant un indice fonctionnel ECOG supérieur à 2 • Patients atteints d'une leucémie prolymphocytaire connue ou ayant des antécédents du syndrome de Richter ou chez qui l'on soupçonne la présence de celui-ci; patients atteints d'une leucémie ou d'un lymphome connus du SNC. 	<ul style="list-style-type: none"> • Dans l'essai ASCEND, les patients avaient déjà reçu un traitement; il pouvait s'agir d'une chimiothérapie classique, d'analogues de la purine ou d'anticorps monoclonaux anti-CD20. Toutefois, aucun des patients n'avait reçu d'inhibiteurs de la BTK, d'inhibiteurs de la PI3K ou d'inhibiteurs de la protéine BCL-2. Par conséquent, il n'y a aucune donnée qui permet de déterminer si l'acalabrutinib serait sûr et efficace chez les patients ayant déjà été exposés à ces inhibiteurs. Des patients peuvent avoir cessé le traitement par l'ibrutinib soit parce que leur LLC s'y est montrée réfractaire ou parce qu'il y a eu apparition d'effets toxiques liés à l'ibrutinib. Le CEEP partage l'avis du GOC selon lequel le premier groupe (réfractaire à l'ibrutinib) ne devrait pas être admissible à l'acalabrutinib, car l'absence d'une résistance croisée avec l'ibrutinib n'est pas démontrée; toutefois, lorsque l'ibrutinib est abandonné pour cause d'effets toxiques, l'acalabrutinib peut être envisagé si son profil ne laisse entrevoir aucune toxicité croisée avec l'ibrutinib. Dans la pratique canadienne, il est plausible que des patients puissent avoir reçu un inhibiteur de la PI3K ou de la protéine BCL-2 comme traitement de première intention lors d'un essai clinique et qu'ils aient ensuite manifesté une résistance ou une intolérance à ces médicaments. À l'instar du GOC, le CEEP estime que, chez ces patients, l'utilisation de l'acalabrutinib peut être acceptable, malgré l'absence de données probantes publiées pour appuyer cette utilisation. • Sur la base des critères d'admissibilité de l'essai ASCEND, le CEEP est d'avis que les patients devraient répondre au critère correspondant à un bon indice fonctionnel (c.-à-d. un indice fonctionnel ECOG de 0 à 2) pour être admissibles au traitement par l'acalabrutinib. Toutefois, chez ceux dont l'indice fonctionnel ECOG est de 3 et qui peut être attribuable à des symptômes liés à la maladie et non à des affections comorbides, le CEEP est d'avis que le traitement par l'acalabrutinib peut également être envisagé. • L'innocuité et l'efficacité de l'acalabrutinib n'ont pas été établies chez ces sous-groupes de patients atteints de LLC. Le CEEP considère donc que ces patients ne sont pas admissibles au traitement par l'acalabrutinib.
Mise en œuvre	
<ul style="list-style-type: none"> • Existe-t-il des définitions claires de la « progression de la maladie » et de la « toxicité inacceptable » qui aideraient à déterminer les critères d'arrêt du traitement? 	<p>Le CEEP est d'avis que la progression de la maladie concernant la LLC doit être définie en fonction des critères publiés de l'iwCLL (2018) relatifs à la progression. Toutefois, comme les inhibiteurs du BCR, dont l'acalabrutinib, peuvent provoquer une lymphocytose, surtout au cours des premiers mois (et jusqu'à 12 mois après le début du traitement), la présence isolée d'une lymphocytose marquée peu de temps après le début du traitement chez des patients qui, autrement, vont bien ne devrait pas être considérée comme étant une progression de la LLC.</p>

Question du GCP	Recommandation du CEEP
	La toxicité est évaluée chez les patients de façon continue au cours du traitement, et le CEEP est d'avis que l'arrêt du traitement à cause des effets toxiques devrait être déterminé par le patient et le clinicien.
Ordre et priorité des traitements	
<p>Quelle est la place appropriée de l'acalabrutinib et la séquence globale d'administration des traitements offerts contre la LLC? En particulier, qu'en est-il des aspects suivants?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Circonstances où l'acalabrutinib serait à privilégier par rapport à l'ibrutinib et aux combinaisons BEN-RIT, VEN-RIT et IDELA-RIT. 	<ul style="list-style-type: none"> • Circonstances où l'acalabrutinib serait à privilégier par rapport à : <ul style="list-style-type: none"> ○ l'ibrutinib : l'ibrutinib et l'acalabrutinib n'ont pas fait l'objet d'une comparaison directe; en l'absence de données probantes indirectes robustes, le CEEP n'est pas en mesure d'indiquer une préférence entre ces deux médicaments. Le CEEP, comme le GOC, estime que l'ibrutinib et l'acalabrutinib sont tous deux des choix acceptables dans le traitement de la LLC R/R chez les patients qui n'ont jamais été traités par un inhibiteur de la BTK. ○ la combinaison BEN-RIT : dans l'essai ASCEND, une analyse exploratoire par sous-groupes montre que la SSP chez les 155 patients du groupe de l'acalabrutinib est supérieure à celle des 35 patients témoins qui ont reçu la combinaison BEN-RIT. En particulier, la SSP estimée à 12 mois est de 88 % (IC à 95 % de 81 % à 92 %) pour l'acalabrutinib et de 69 % (IC à 95 % de 50 % à 82 %) pour la combinaison BEN-RIT. Des EIG sont survenus chez 29 % des patients traités par l'acalabrutinib comparativement à 26 % des patients traités par la BEN-RIT. Sur la base de ces constatations provenant d'un sous-groupe exploratoire de petite taille, le CEEP partage l'avis du GOC selon lequel il n'est pas possible de tirer de conclusions définitives sur l'efficacité comparative de ces médicaments. Il est à noter que les personnes qui ont reçu la combinaison BEN-RIT dans l'essai ASCEND pouvaient avoir déjà reçu de la bendamustine, pourvu que la durée de la réponse à ce traitement antérieur ait été égale ou supérieure à 24 mois. Chez les patients dont la durée de la réponse après avoir été traités par la bendamustine est inférieure à 24 mois, cette combinaison ne serait pas un choix thérapeutique acceptable. ○ la combinaison VEN-RIT : cette combinaison n'a pas fait l'objet d'une comparaison directe avec l'acalabrutinib; en l'absence de données probantes indirectes robustes, le CEEP n'est pas en mesure d'indiquer une préférence entre l'acalabrutinib et cette combinaison. À l'instar du GOC, le CEEP juge que le traitement à base de vénétoclax et l'acalabrutinib sont des choix acceptables dans le traitement de la LLC R/R chez les patients qui n'ont jamais été traités par un inhibiteur de la BTK. ○ la combinaison IDELA-RIT : dans l'essai ASCEND, une analyse exploratoire par sous-groupes montre que la SSP chez les 155 patients du groupe de l'acalabrutinib est supérieure à celle des 118 patients témoins qui ont reçu la combinaison IDELA-RIT. En particulier, la SSP estimée à 12 mois est de 88 % (IC à 95 % de 81 % à 92 %) pour l'acalabrutinib et de 68 % (IC à 95 % de 58 % à 76 %) pour la combinaison IDELA-RIT. Des EIG sont survenus chez 29 % des patients traités par l'acalabrutinib comparativement à 56 % des patients traités par la combinaison IDELA-RIT. À la lumière de ces constatations, le CEEP partage l'avis du GOC selon lequel l'acalabrutinib représente un choix plus sûr et efficace dans le

Question du GCP	Recommandation du CEEP
<ul style="list-style-type: none"> • Dans les cas où un traitement serait à privilégier, quelles seraient les options utilisées en cas d'intolérance ou de contreindication à ce traitement? • La séquence d'administration de l'acalabrutinib et des autres inhibiteurs du BCR et de la combinaison VEN-RIT. Plus de données probantes sur l'efficacité sont nécessaires concernant les patients chez qui le traitement antérieur par des inhibiteurs du BCR et la combinaison VEN-RIT a échoué. Des renseignements sur la résistance croisée parmi les inhibiteurs de la BTK sont nécessaires pour documenter le choix des traitements ultérieurs. • Une période appropriée (s'il y a lieu) pour envisager l'acalabrutinib à partir de la dernière dose d'ibrutinib chez les patients qui ont reçu l'ibrutinib en première intention à cause d'un haut risque cytogénétique, ont cessé le traitement, et ne présentent pas de progression de la maladie. • L'intention de traitement la plus appropriée pour l'acalabrutinib. Le GCP fait remarquer que les patients chez qui la maladie a progressé pendant la prise d'ibrutinib ne peuvent pas recevoir la combinaison IDELA- 	<p>traitement de la LLC R/R chez les patients qui n'ont jamais été traités par un inhibiteur de la BTK.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Comme le GOC, le CEEP croit que l'option de traitement à privilégier en présence d'une intolérance ou de contreindications à l'acalabrutinib dépend des antécédents thérapeutiques, des affections comorbides, de l'indice fonctionnel et des facteurs pronostiques de la LLC. En supposant que le traitement de première intention contre la LLC est le passage aux inhibiteurs de la BTK, les choix thérapeutiques pour la LLC R/R reposeront sur des schémas qui ne sont pas chimiothérapeutiques ni à base d'inhibiteurs de la BTK. Le GOC ne recommande pas la chimio-immunothérapie après un échec des nouvelles thérapies, car il n'y a pas suffisamment de données pour appuyer cette décision thérapeutique. • L'acalabrutinib est un inhibiteur de la BTK plus sélectif (ciblé) qui présente moins d'effets hors cibles sur les autres kinases, ce qui, en théorie, devrait minimiser son profil d'EI comparativement à celui de l'ibrutinib. Selon des données provenant d'un essai multicentrique de phase II, certains patients présentant une intolérance à l'ibrutinib pourraient tolérer une dose normale ultérieure d'acalabrutinib. Par conséquent, dans les cas d'intolérance à l'ibrutinib, le CEEP et le GOC estiment qu'un passage individualisé et rigoureux de l'ibrutinib à l'acalabrutinib est acceptable chez certains patients atteints de LLC. Selon le GOC, les passages thérapeutiques en sens inverse (c.-à-d. de l'acalabrutinib à l'ibrutinib) ne sont pas bien décrits dans la documentation publiée. Le passage de l'acalabrutinib à l'ibrutinib pourrait être utile dans le contexte de céphalées associées à l'acalabrutinib, qui peuvent ne pas réapparaître avec l'ibrutinib. Comme il a été noté précédemment, il n'existe aucune donnée qui viennent appuyer le rôle de l'acalabrutinib chez les patients présentant une résistance à l'ibrutinib. De la même façon, il n'existe aucune donnée qui évaluent le rôle de l'acalabrutinib chez les patients qui présentent une résistance ou une intolérance aux schémas à base de vénétoclax. En ce qui concerne l'intolérance au vénétoclax, le CEEP partage l'avis du GOC selon lequel l'utilisation d'un médicament d'une classe différente (p. ex., inhibiteurs de la BTK comme l'ibrutinib ou l'acalabrutinib) est acceptable sur le plan clinique. • Si le traitement par l'ibrutinib est arrêté pour tout autre motif que la progression (p. ex., effets toxiques ou choix du patient ou du médecin), il est possible d'envisager l'acalabrutinib lorsque la progression de la LLC exige un traitement, quel que soit le temps écoulé depuis l'arrêt de l'ibrutinib. • À l'instar du GOC, le CEEP juge qu'il est impossible de formuler avec confiance une recommandation sur l'intention de traitement la plus appropriée (c.-à-d. première intention par rapport aux intentions subséquentes) pour l'acalabrutinib, puisque cette décision dépend de multiples variables liées au patient et à la LLC ainsi que de l'offre et du remboursement d'autres schémas de traitement de première intention de la

Question du GCP	Recommandation du CEEP
<p>RIT. Cette situation prévaut-elle également pour l'acalabrutinib?</p>	<p>LLC active. Comme on s'attend à ce que les inhibiteurs de la BTK jouent un rôle de plus en plus important dans le traitement de première intention contre la LLC, le rôle de l'acalabrutinib en contexte de deuxième intention dans le traitement de la LLC R/R risque de diminuer proportionnellement à l'avantage de schémas thérapeutiques d'une classe différente, comme le vénétoclax.</p>
Test diagnostique compagnon	
<p>Les patients dont le profil génétique est à haut risque et chez qui la maladie progresse pendant le traitement de première intention devraient-ils subir de nouveau un test de dépistage des biomarqueurs lors de la récurrence?</p>	<p>Les réarrangements chromosomiques, mesurés par hybridation in situ en fluorescence, sont dynamiques et peuvent se former tout au long de l'évolution de la LLC. Par conséquent, le CEEP appuie la recommandation du GOC, qui préconise de tester de nouveau lorsque les critères du traitement sont remplis, car ces résultats influencent le pronostic, la consultation et la voie du traitement de la LLC. L'état mutationnel du gène IgHV est pertinent sur le plan clinique du point de vue du pronostic, de la consultation et du traitement, mais il est stable tout au long de l'évolution de la LLC, et par conséquent, il n'est pas nécessaire de tester de nouveau.</p>

BCL-2 = protéine du lymphome à lymphocytes B; BCR = récepteur des cellules B; BEN-RIT = bendamustine et rituximab; BTK = tyrosine kinase de Bruton; CEEP = Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS; GCP = Groupe consultatif provincial; GOC = groupe d'orientation clinique; IDELA-RIT = idélalisib et rituximab; IgHV = chaîne lourde de l'immunoglobuline; LLC = leucémie lymphoïde chronique; PI3K = phosphoinositide 3-kinase; R/R = récidivante ou réfractaire; VEN-RIT = vénétoclax et rituximab.