

COMITÉ D'EXPERTS EN EXAMEN DU PPEA (CEEP)

Recommandation finale au sujet du vénétoclax (Venclexta) en combinaison avec l'obinutuzumab dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique

Médicament	vénétoclax (Venclexta)
Critère de remboursement demandé	En combinaison avec l'obinutuzumab dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique chez l'adulte n'ayant jamais été traité et étant inadmissible à la fludarabine
Demandeur	AbbVie Corporation
Fabricant	AbbVie Corporation
Date de l'avis de conformité	Le 28 avril 2020
Date de présentation de la demande	Le 17 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.

Cout du médicament	
Cout approximatif du médicament par patient, par mois (28 jours) :	<p>Par comprimé, le vénétoclax coûte 7 \$ pour 10 mg, 35 \$ pour 50 mg et 70 \$ pour 100 mg. À la posologie recommandée de 400 mg une fois par jour (quatre comprimés de 100 mg) suivant une augmentation de la dose sur cinq semaines, le vénétoclax coûte 280 \$ par jour, et par cycle de 28 jours :</p> <ul style="list-style-type: none"> • cycle 1 = 16 532 \$ • cycle 2 = 9 153 \$ • cycles 3 à 6 = 13 318 \$ • cycles 7 à 12 = 7 840 \$.

<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 du vénétoclax (Venclexta) en association avec l'obinutuzumab (VEN-OBI) dans le traitement des patients adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) étant inadmissibles à la fludarabine, sous réserve de la condition suivante :</p> <ul style="list-style-type: none"> • amélioration du rapport cout/efficacité à un niveau acceptable <p>Les patients doivent être atteints de LLC, ne pas avoir reçu de traitement antérieur, être inadmissibles à la fludarabine d'après le score à l'échelle du pointage cumulatif de la maladie (en anglais CIRS pour Cumulative Illness Rating Scale), qui doit être supérieur à 6, ou la clairance de la créatinine (ClCr), qui doit être inférieure à 70 ml par minute. Ils doivent également avoir besoin d'un traitement conformément aux critères de l'International Workshop on Chronic Lymphoma Leukemia et présenter un bon indice fonctionnel.</p> <p>Le traitement devrait être administré pendant une durée totale limitée de 12 mois, soit six cycles de 28 jours en combinaison avec l'obinutuzumab (OBI) suivis de six mois de vénétoclax en monothérapie (VEN).</p> <p>Le CEEP émet cette recommandation parce qu'il est convaincu que le traitement par VEN-OBI procure un bénéfice clinique net par rapport au chlorambucil en combinaison avec l'obinutuzumab (CHL-OBI), d'après l'allongement statistiquement significatif et d'importance clinique de la survie sans progression (SSP), les taux d'absence de maladie résiduelle minimale (MRM) trois mois après la fin du traitement, le profil de toxicité maîtrisable et le maintien de la qualité de vie (QV). Le traitement par VEN-OBI répond aux valeurs des patients en ce qu'il offre un choix supplémentaire de traitement d'une durée déterminée, a des effets secondaires maîtrisables, retarde l'évolution de la maladie, maintient la QV et convient aux patients d'un âge avancé et atteints d'affections concomitantes.</p> <p>Le CEEP note que l'ibrutinib (IBR) constitue le traitement de référence chez les patients atteints de LLC qui n'ont jamais été traités et sont porteurs d'une délétion 17p ou d'une mutation TP53, et non le CHL-OBI, qui a servi de comparateur dans l'essai CLL14. Le Comité a tenu compte des données probantes provenant d'une comparaison de traitements indirecte (CTI) effectuée auprès de cette population de patients, mais n'est pas parvenu à une conclusion quant à l'efficacité comparative du VEN-OBI et de l'IBR à cause du manque de données comparatives robustes, qu'elles soient directes ou indirectes.</p>
--	---

	<p>D'après des données comparatives directes, le VEN-OBI pourrait s'avérer rentable au prix soumis, comparativement au CHL-OBI. Cependant, les limites du modèle présenté portent à croire que les résultats d'ordre économique sont entachés d'incertitude. Les données tirées de la CTI présentée par le promoteur comportent également des limites. À ce titre, il subsiste un doute quant à la rentabilité du VEN-OBI par rapport à d'autres comparateurs pertinents (p. ex., l'IBR). Une réduction de prix augmenterait la probabilité que le VEN-OBI soit une option rentable dans le traitement de la LLC chez les patients n'ayant jamais été traités qui sont inadmissibles à la fludarabine.</p>
<p>Prochaines étapes possibles pour les parties prenantes</p>	<p>Entente sur le prix visant à améliorer le rapport cout-efficacité et à diminuer l'impact budgétaire</p> <p>Ayant conclu au bénéfice clinique net du VEN-OBI, le CEEP recommande aux provinces et aux territoires de négocier des ententes de prix ou des structures de cout qui amélioreraient le rapport cout/efficacité du traitement. Une réduction de prix sera requise pour obtenir un niveau de rentabilité acceptable du traitement et réduire l'impact budgétaire prévu.</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 LLC est l'une des hémopathies malignes les plus courantes, avec une incidence de 4,8 cas pour 100 000 personnes. Selon les plus récentes statistiques canadiennes, 1 745 Canadiens ont reçu un diagnostic de LLC en 2016, et 611 sont morts de cette maladie en 2017. Les patients atteints de LLC symptomatique qui n'ont jamais été traités et ne sont pas admissibles à la fludarabine disposent de plusieurs options thérapeutiques, notamment le CHL-OBI, qui constitue le traitement de référence, mais aussi la bendamustine en combinaison avec le rituximab (BEN-RIT). Les inhibiteurs du récepteur des lymphocytes B comme l'IBR sont utilisés pour traiter les patients porteurs d'une délétion chromosomique 17. Le CEEP note que l'acalabrutinib, en monothérapie ou en combinaison avec l'OBI, fait actuellement l'objet d'un examen auprès de l'ACMTS dans le cadre du traitement de la LLC chez les patients n'ayant jamais été traités et à qui un schéma comportant de la fludarabine ne convient pas. Le CEEP, en accord avec le groupe d'orientation clinique (GOC) et des cliniciens inscrits, reconnaît que les patients inadmissibles à la fludarabine ont un besoin continu de traitements dotés de profils de toxicité maîtrisables, qui permettent de retarder l'évolution de la maladie et d'améliorer la QV.

Le CEEP a délibéré sur les résultats d'un essai clinique randomisé de phase III, international et ouvert (étude CLL14), qui compare l'efficacité et l'innocuité du VEN-OBI et du CHL-OBI dans le traitement de première intention de la LLC chez des patients atteints d'affections coexistantes. Le CHL-OBI représente un comparateur pertinent pour les patients non porteurs de la délétion 17p ou de mutations de la protéine tumorale 53 (TP53), alors que l'IBR s'avère approprié pour les patients qui en sont porteurs. La différence observée sur le plan de la SSP, évaluée en tant que critère principal dans l'essai CLL14, est statistiquement et cliniquement significative et donne l'avantage au VEN-OBI. L'allongement de la SSP est observé dans la plupart des sous-groupes. Le VEN-OBI procure un bénéfice s'étendant à tous les critères d'évaluation secondaires de l'efficacité, ce qui comprend la SSP évaluée par un comité d'examen indépendant (CEI), ainsi que les critères suivants, évalués trois mois après la fin du traitement : MRM dans la moelle osseuse, taux de réponse complète, MRM dans le sang périphérique, MRM dans la moelle osseuse des patients obtenant une réponse complète (RC), MRM dans le sang périphérique des patients obtenant une RC et taux de réponse globale. La survie globale (SG) était exclue de ces critères. Prenant note du caractère préliminaire des résultats relatifs à la SG lors de la plus récente collecte de données, le Comité considère que les analyses se rapportant à ce critère sont descriptives. En accord avec le GOC et les cliniciens inscrits, il conclut que, dans l'ensemble, l'allongement de la SSP représente un résultat important sur le plan clinique pour les patients atteints de LLC.

Le CEEP a examiné le profil de toxicité du VEN-OBI et note que la fréquence et la gravité des effets indésirables (EI) de ce traitement sont largement semblables entre les groupes VEN-OBI et CHL-OBI. Le syndrome de lyse tumorale (SLT), considéré comme un EI d'intérêt particulier, est rare dans l'essai et s'est produit à une fréquence semblable dans les groupes VEN-OBI et CHL-OBI. Tous les cas de SLT sont survenus dans le groupe VEN-OBI, uniquement pendant l'administration de l'OBI, avant celle du VEN. Le Comité partage l'avis du GOC indiquant que, dans l'ensemble, le VEN-OBI présente un profil d'innocuité maîtrisable. Il a également examiné les données de l'essai CLL14 relatives aux résultats rapportés par les patients. En général, la QV a été similaire dans les deux groupes, le VEN-OBI ne montrant pas d'effet négatif comparativement au CHL-OBI. En conclusion, les patients traités par VEN-OBI ont maintenu leur QV pendant le traitement, mais aussi pendant la période de suivi.

Comparativement au CHL-OBI, le VEN-OBI procure globalement un bénéfice clinique net d'après l'allongement cliniquement et statistiquement significatif de la SSP, les taux d'absence de MRM trois mois après la fin du traitement, le profil de toxicité maîtrisable et le maintien de la QV.

Le CEEP a examiné un compte rendu collectif transmis par deux groupes de défense des intérêts des patients, Lymphome Canada (LC) et LLC Canada (anciennement Groupe de défense des patients de la LLC [CLLPAG]). Les patients veulent des options de traitement dont les effets secondaires sont minimales, qui permettent de mieux maîtriser la maladie, de retarder son évolution, de prolonger la survie et d'améliorer la QV, et dont l'efficacité a été prouvée chez différents types de patients, y compris ceux qui présentent des facteurs de mauvais pronostic, les patients plus âgés et atteints d'affections concomitantes. Les patients déjà traités par le VEN-OBI mentionnent que ce traitement leur a permis de prendre en charge tous les symptômes de la LLC ou du lymphome à petits lymphocytes (LPL), que les effets secondaires qu'ils ont présentés ont eu peu de répercussions sur leur QV, et que le traitement n'a, pour l'essentiel, pas modifié les aspects de leurs activités quotidiennes ou les a améliorés. En conclusion, le VEN-OBI répond aux valeurs des patients, car il constitue une option thérapeutique supplémentaire de durée fixe, présente un profil d'effets

toxiques maîtrisables et retarde l'évolution de la maladie. Les patients accordent également de l'importance à l'amélioration de la QV, et même si celle-ci ne s'est pas améliorée avec le VEN-OBI dans l'essai CLL14, le Comité estime qu'elle s'est maintenue chez les patients ayant reçu ce traitement.

Outre l'essai CLL14, le CEEP a également délibéré sur les résultats de la CTI visant à estimer l'efficacité relative du VEN-OBI et d'autres traitements pertinents pour cette population de patients et le sous-groupe de patients porteurs de la délétion 17p ou de mutations TP53. Globalement, les résultats montrent que le VEN-OBI est supérieur à la plupart des autres traitements de la LLC chez les patients inadmissibles à la fludarabine, et qu'il n'y a pas de différences statistiquement significatives entre le VEN-OBI et l'IBR dans la plupart des analyses réalisées chez les patients porteurs de la délétion 17p ou de mutations TP53. Comme le note l'équipe des spécialistes de la méthodologie de l'ACMTS, la CTI comporte des limites ayant trait à l'hétérogénéité entre les méthodologies et les populations des études, à l'exclusion de l'acalabrutinib, pourtant un comparateur potentiellement pertinent ainsi qu'au manque de données probantes sur la QV et les résultats liés à l'innocuité, tous ces éléments soulevant des préoccupations. En accord avec le GOC et l'équipe de la méthodologie, le CEEP conclut qu'il existe une incertitude concernant l'efficacité comparative du VEN-OBI et des autres traitements de la LLC.

Le CEEP a examiné le rapport cout/efficacité du traitement par le VEN-OBI dans le cadre de la demande de remboursement visant la population de patients atteints de LLC qui n'ont jamais été traités et sont inadmissibles à la fludarabine, par rapport aux comparateurs présentés (IBR, CHL-OBI, chlorambucil en combinaison avec le rituximab [CHL-RIT], BEN-RIT). La CTI utilisée pour éclairer l'analyse économique comporte des limites qui compliquent l'interprétation des résultats de l'analyse séquentielle, et empêchent, de ce fait, d'établir le rapport cout/efficacité du VEN-OBI par rapport à celui de traitements comme l'IBR et le BEN-RIT. À la lumière des données cliniques existantes, la comparaison entre le VEN-OBI et le CHL-OBI, qui repose sur une extrapolation des données de l'essai CLL14, s'avère plus appropriée. Toutefois, les résultats de l'analyse économique de ce scénario demeurent incertains en raison des limites du modèle présenté. Étant donné le degré d'incertitude associée aux résultats économiques, une réduction de prix est requise pour augmenter la probabilité que le VEN-OBI soit rentable dans la pratique actuelle. Notons que l'indication de Santé Canada diffère de celle visée par la demande de remboursement, car elle ne précise pas que les patients doivent être « inadmissibles à la fludarabine ». Le CEEP mentionne que les données probantes ne s'appliquent qu'à la demande de remboursement visant la population de patients inadmissibles à la fludarabine, et qu'en raison du manque de données cliniques sur la population plus vaste ciblée par l'indication de Santé Canada, on ignore le rapport cout/efficacité de ce traitement dans ce cas.

Le Comité examine en dernier lieu les commentaires transmis par le GCP, en particulier les facteurs concernant les traitements actuellement remboursés, la population admissible, les facteurs liés à 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 fabricant;
- les conseils des groupes d'orientation clinique et économique du PPEA;
- un compte rendu collectif transmis par deux groupes de défense des intérêts des patients, LC et LLC Canada (anciennement CLLPAG);
- un compte rendu individuel transmis par un clinicien et un compte rendu collectif transmis au nom de deux cliniciens d'Action Cancer Ontario;
- 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, LC et LLC Canada (anciennement CLLPAG), qui ont fourni une rétroaction conjointe;
- un clinicien (rétroaction individuelle) et deux cliniciens d'Action Cancer Ontario (rétroaction conjointe);
- le GCP;
- le demandeur, AbbVie Corporation.

La recommandation initiale du CEEP préconisait le remboursement, sous réserve de conditions, du vénétoclax (Venclexta) en combinaison avec l'obinutuzumab dans le traitement de la LLC. Les commentaires reçus au sujet de la recommandation initiale

indiquent que le promoteur, le GCP, les groupes de défense des intérêts des patients et le groupe de cliniciens inscrits sont favorables à la recommandation.

Après avoir examiné la rétroaction, les membres du CEEP jugent que la recommandation initiale est admissible à la conversion rapide en recommandation finale et que son réexamen n'est pas nécessaire, car les parties prenantes sont unanimes quant à la population clinique dont il est question dans la recommandation initiale.

Bénéfice clinique global

Portée de la revue systématique du PPEA

La présente revue vise à comparer l'innocuité et l'efficacité du vénétoclax en combinaison avec l'obinutuzumab à celles du traitement de référence chez des patients atteints de LLC qui n'ont jamais été traités et sont inadmissibles à la fludarabine.

Étude retenue : un essai clinique randomisé et ouvert de phase III (CLL14)

La revue systématique de l'ACMTS porte sur un essai clinique randomisé de phase III, comparatif avec traitement de référence, ouvert et international (étude CLL14), qui compare l'efficacité et l'innocuité du VEN-OBI à celles du CHL-OBI dans le traitement de première intention de la LLC chez des patients présentant d'autres affections. L'essai a été mené dans 196 centres, situés dans 21 pays, et a inclus 13 patients canadiens. Les patients ont été répartis au hasard dans un rapport de 1:1 dans deux groupes, l'un recevant le VEN-OBI et l'autre, le CHL-OBI. Aucune permutation n'était permise entre les groupes de traitement. L'essai a été mené en mode ouvert, mais à l'insu du promoteur et du CEI en ce qui concerne les groupes de traitement. Les patients admissibles étaient âgés de 18 ans ou plus, présentaient une LLC n'ayant jamais été traitée, mais nécessitant un traitement, et avaient un score CIRS supérieur à 6 ou une CICr inférieure à 70 ml par minute. Le traitement a été administré pendant 12 cycles de 28 jours dans les deux groupes.

Population étudiée : caractéristiques initiales bien équilibrées

Dans l'ensemble, les caractéristiques initiales des patients dans les groupes de l'essai étaient bien équilibrées. Au total, 432 patients ont été répartis au hasard dans deux groupes, l'un recevant le VEN-OBI (n = 216) et l'autre, le CHL-OBI (n = 216). L'âge médian était de 72 ans (min.-max. : 41-89), 33,3 % des patients du groupe VEN-OBI et 36,1 % de ceux du groupe CHL-OBI étant âgés de 75 ans ou plus. La majorité était des hommes (groupe VEN-OBI : 67,6 %; groupe CHL-OBI : 66,2 %), et la plupart étaient classés dans le groupe de risque « intermédiaire » en ce qui concerne le SLT (groupe VEN-OBI : 64,4 %; groupe CHL-OBI : 68,1 %). Le score CIRS médian de tous les participants à l'essai était de 8 (extrêmes de 0 à 28). Il était légèrement plus élevé dans le groupe VEN-OBI que dans le groupe CHL-OBI (9 contre 8), et supérieur à 6 chez 86,1 % des patients du groupe VEN-OBI et 81,9 % des patients du groupe CHL-OBI. La proportion de patients ayant une CICr inférieure à 70 ml par minute était légèrement supérieure dans le groupe VEN-OBI par rapport au groupe CHL-OBI (59,5 % contre 55,4 %). Le pourcentage des différentes caractéristiques cytogénétiques était bien équilibré entre les groupes VEN-OBI et CHL-OBI : délétion 17p : 8,5 % c. 7,3 %, délétion 11q : 18,0 % c. 19,7 %, trisomie 12 : 18,0 % c. 20,7 %, absence d'anomalies : 25,0 % c. 21,8 % et délétion 13q isolée : 30,5 % c. 30,6 %. La plupart des patients dans les deux groupes n'étaient porteurs ni de mutations dans les régions variables des gènes des chaînes lourdes des immunoglobulines (IgHV) (VEN-OBI : 60,5 %; CHL-OBI : 59,1 %), ni de mutations TP53 (VEN-OBI : 88,9 %; CHL-OBI : 91,7 %).

Principaux résultats quant à l'efficacité : allongement d'importance clinique de la SSP en faveur du VEN-OBI; données sur la SG incomplètes

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité sur lequel le CEEP a délibéré est la SSP évaluée par les chercheurs. Les critères secondaires d'évaluation de l'efficacité comprennent la SSP, évaluée par le CEI, la SG et les critères suivants évalués trois mois après la fin du traitement : MRM dans la moelle osseuse, taux de réponse complète, MRM dans le sang périphérique, MRM dans la moelle osseuse des patients obtenant une RC, MRM dans le sang périphérique des patients obtenant une RC et taux de réponse globale. À la date de collecte des données pour l'analyse principale, la SSP évaluée par les chercheurs était statistiquement et significativement plus longue dans le groupe VEN-OBI que dans le groupe CHL-OBI ($p < 0,0001$). Bien que la SSP médiane n'ait été atteinte dans aucun des groupes, les résultats de l'analyse principale donnent un rapport des risques instantanés (RRI) de 0,35 (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,23 à 0,53; $p < 0,0001$). À la date de collecte des données pour la mise à jour de l'analyse, on continue d'observer un avantage sur le plan de la SSP dans le groupe VEN-OBI (RRI : 0,31; IC à 95 % de 0,22 à 0,44; $p < 0,0001$).

Dans l'ensemble, les résultats liés aux critères secondaires d'évaluation de l'efficacité concordent avec le résultat principal : ils montrent une amélioration dans le groupe VEN-OBI comparativement au groupe CHL-OBI. Aux dates de collecte des données du 17 août 2018 et du 23 août 2019, les données sur la SG étaient préliminaires et il n'a pas été possible d'estimer la SG médiane dans les groupes de traitement. Lors de la collecte des données pour l'analyse principale, 37 patients étaient décédés (20 dans le groupe

VEN-OBI; 17 dans le groupe CHL-OBI), ce qui correspond à un RRI de 1,24 (IC à 95 % de 0,64 à 2,40; $p = 0,5216$). À 24 mois, l'estimation du pourcentage de patients encore en vie, selon la méthode de Kaplan-Meier, était de 91,8 % (IC à 95 % de 88,1 % à 95,5 %) dans le groupe VEN-OBI et de 93,3 % (IC à 95 % de 90,0 % à 96,7 %) dans le groupe CHL-OBI. À la date de collecte des données du 23 août 2019, 54 patients étaient décédés (27 dans chaque groupe de traitement), ce qui donne un RRI de 1,03 (IC à 95 % de 0,60 à 1,75; $p = 0,9210$).

Résultats rapportés par les patients : les traitements VEN-OBI et CHL-OBI maintiennent la QV

Dans l'essai CLL14, les résultats rapportés par les patients ont été évalués à l'aide des questionnaires MDASI-CLL (M.D. Anderson Symptom Inventory-CLL) et EORTC QLQ-C30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire–Core 30). Le questionnaire MDASI-CLL donne des scores de départ comparables entre les groupes VEN-OBI et CHL-OBI : symptômes de la LLC ($1,6 \pm 1,3$ c. $1,5 \pm 1,2$), principaux symptômes liés au cancer ($1,8 \pm 1,7$ c. $1,5 \pm 1,4$) et répercussions négatives des symptômes ($2,3 \pm 2,3$ c. $2,1 \pm 2,3$). On n'observe aucune amélioration ou détérioration importante des scores pendant le traitement et la période de suivi. Les scores de départ au questionnaire EORTC QLQ-C30 sont également comparables entre les groupes VEN-OBI et CHL-OBI : fonctionnement physique ($76,9 \pm 19,4$ c. $75,9 \pm 20,1$), fonctionnement dans l'exercice des rôles ($72,6 \pm 26,9$ c. $73,6 \pm 27,86$) et état de santé général/QV ($60,3 \pm 20,5$ c. $63,6 \pm 21,0$). Au début de l'étude, les symptômes les plus graves dans les groupes VEN-OBI et CHL-OBI sont les suivants : dyspnée ($24,8 \pm 27,76$ c. $21,3 \pm 25,6$), fatigue ($39,2 \pm 24,7$ c. $35,8 \pm 23,3$), insomnie ($30,8 \pm 30,5$ c. $26,9 \pm 29,0$), douleur ($18,4 \pm 25,6$ c. $16,8 \pm 22,1$), perte d'appétit ($15,6 \pm 26,7$ c. $14,7 \pm 23,6$) et constipation ($12,8 \pm 23,7$ c. $10,9 \pm 20,9$). Les scores de fonctionnement physique et de fonctionnement dans l'exercice des rôles se sont maintenus pendant le traitement et la période de suivi, sans amélioration ni détérioration d'importance clinique. On note une amélioration du score de l'état de santé général et de la QV d'au moins 8 points au cycle 3 dans le groupe VEN-OBI et au cycle 8 dans le groupe CHL-OBI. Les scores liés à l'insomnie et à la fatigue montrent également une amélioration à partir du cycle 3 dans le groupe VEN-OBI et aux cycles 4 et 6 dans le groupe CHL-OBI.

Limites : l'IBR est considéré comme le traitement de référence de la LLC chez les patients jamais traités et porteurs d'une délétion 17p ou d'une mutation TP53

Voici les principales limites relevées par l'équipe de la méthodologie et abordées par le CEEP :

- Aux dates de collecte des données du 17 août 2018 et du 23 août 2019, les données sur la SG étaient préliminaires. Il n'a donc pas été possible d'estimer la SG médiane dans les deux groupes de traitement, et pour cette raison, l'ampleur du bénéfice sur la survie à long terme est inconnue. Même si l'essai n'a pas autorisé la permutation des patients après la progression de la maladie, les données sur la survie pourraient avoir subi l'influence de facteurs de confusion comme l'administration de traitements après l'essai. La SG figurait en dernière position dans la séquence d'analyse hiérarchique, ce qui peut limiter la puissance d'analyse de ce critère.
- Le CHL-OBI a servi de traitement comparateur dans l'essai CLL14; toutefois, le GOC note que l'IBR est considéré comme le traitement de référence de la LLC chez les patients qui n'ont jamais été traités, sont porteurs d'une délétion 17p ou d'une mutation TP53 et sont réputés inaptes. Bien qu'une CTI ait été réalisée dans le but de comparer le VEN-OBI et l'IBR chez ces patients, elle comporte plusieurs limites et ses résultats doivent être interprétés avec prudence.
- Plusieurs autres analyses secondaires de l'efficacité (c.-à-d. la durée de la réponse, la survie sans événement et le temps écoulé avant l'instauration d'un nouveau traitement contre la leucémie), ainsi que plusieurs analyses par sous-groupes ont été réalisées. Compte tenu de la conception et de la puissance insuffisante de l'essai CLL14, ces analyses n'ont pas permis de tester des hypothèses particulières, mais seulement d'en formuler, et leurs résultats doivent être considérés comme exploratoires.

Innocuité : profil d'innocuité maîtrisable dans le cadre du protocole de l'étude comportant une augmentation de la dose

On rapporte au moins un EI de tout grade chez 94,3 % des patients du groupe VEN-OBI et 99,5 % des patients du groupe CHL-OBI, la plupart de ces EI touchant les systèmes sanguin et lymphatique. Les EI de grade 3 ou 4 les plus fréquents dans le groupe VEN-OBI et dans le groupe CHL-OBI sont les suivants : neutropénie (52,8 % c. 48,1 %), thrombopénie (13,7 % c. 15,0 %) et anémie (8,0 % c. 6,5 %). La fréquence du SLT est plus faible dans le groupe VEN-OBI que dans le groupe CHL-OBI (0,5 % c. 1,9 %), et tous les cas de SLT dans le groupe VEN-OBI se sont produits pendant l'administration de l'OBI uniquement, avant l'administration du VEN. Durant le traitement, cinq EI mortels sont survenus dans le groupe VEN-OBI, et quatre dans le groupe CHL-OBI. Deux des EI mortels dans le groupe VEN-OBI sont survenus pendant l'administration de l'OBI. À l'issue du traitement, onze EI mortels ont eu lieu dans le groupe VEN-OBI, et quatre dans le groupe CHL-OBI. On rapporte une transformation de Richter chez deux patients du groupe VEN-OBI et un patient du groupe CHL-OBI à la date de collecte des données pour l'analyse principale; puis un autre cas dans le groupe CHL-OBI au moment de la collecte destinée à la mise à jour de l'analyse. On signale également un second cancer primitif chez 13,7 % des patients du groupe VEN-OBI et 10,3 % des patients du groupe CHL-OBI au moment de la collecte des données pour l'analyse principale, mais également sept autres cas dans le groupe VEN-OBI lors de la collecte des données

destinées à la mise à jour de l'analyse. Bien qu'un pourcentage accru de patients dans le groupe VEN-OBI ait présenté un second cancer primitif, la majorité des cas étaient des carcinomes squameux. Ce type de cancer n'est pas inattendu chez les patients atteints de LLC, et aucune donnée ne permet de soupçonner que la fréquence de cancers liés au traitement a été plus importante dans l'un ou l'autre des groupes de l'étude.

Besoin et fardeau de la maladie : besoin d'options thérapeutiques supplémentaires

La LLC est l'une des hémopathies malignes les plus courantes, avec une incidence de 4,8 cas pour 100 000 personnes. Selon les statistiques canadiennes les plus récentes, 1 745 Canadiens ont reçu un diagnostic de LLC en 2016, et 611 sont morts de cette maladie en 2017. La majorité des personnes atteintes de LLC sont asymptomatiques et le diagnostic n'est établi qu'en raison de la découverte d'une augmentation du nombre de globules blancs.

Dans la plupart des provinces au Canada, le traitement de première intention de la LLC comporte généralement l'administration d'une combinaison de fludarabine, de cyclophosphamide et de rituximab (FCR) chez les patients qui ont besoin d'un traitement, sont en bonne santé et ont moins de 65 ans. Cependant, la fludarabine est associée à un taux accru d'infection grave et de neutropénie, de sorte que les patients de plus de 65 ans, ou ceux qui ne sont pas aptes à recevoir le FCR peuvent tirer avantage de plusieurs autres schémas thérapeutiques moins intensifs. Le CHL-OBI représente un traitement standard chez les patients plus âgés ou ceux qui présentent des affections concomitantes importantes. Le BEN-RIT peut aussi convenir chez les patients plus âgés ou atteints de peu d'affections concomitantes. En ce qui concerne la prise en charge de la LLC chez les patients porteurs d'anomalies comme la délétion 17p ou une mutation TP53, l'IBR est approuvé comme traitement de première intention en présence d'une délétion 17p, et il est remboursé par les régimes publics dans presque toutes les provinces. En outre, l'acalabrutinib fait l'objet d'un examen auprès de l'ACMTS dans le cadre d'une indication similaire, soit en monothérapie ou en combinaison avec l'obinutuzumab dans le traitement de la LLC jamais encore traitée chez les patients à qui la fludarabine ne convient pas.

Commentaires de cliniciens inscrits : le VEN-OBI pourrait remplacer le CHL-OBI comme traitement de première intention

L'ACMTS a reçu deux comptes rendus dans le cadre de l'examen du VEN-OBI dans le traitement de la LLC chez les patients non traités auparavant : un compte rendu transmis par un oncologue ontarien et un compte rendu rédigé conjointement par deux cliniciens d'Action Cancer Ontario. Les traitements actuellement offerts aux patients atteints de LLC qui ne sont pas admissibles aux schémas à base de fludarabine sont le CHL-OBI, la bendamustine en combinaison ou non avec le rituximab ou l'IBR en monothérapie; toutefois, le remboursement de ces traitements varie en fonction de la province ou du territoire. Les cliniciens considèrent que presque tous les patients inadmissibles à la fludarabine, mais admissibles au CHL-OBI peuvent recevoir le VEN-OBI et que la plupart des patients admissibles sont âgés et présentent des affections concomitantes importantes. Ils considèrent également que les critères d'inclusion de l'essai CLL14 peuvent raisonnablement être appliqués dans la pratique, et que l'utilisation d'un score CIRS supérieur à 6 ou d'une ClCr inférieure à 70 ml par minute pour classer les patients atteints de LLC dans la catégorie « inapte » est courante dans la pratique de même que dans les essais cliniques.

D'après la rétroaction des cliniciens, les données de l'essai montrent que le VEN-OBI est supérieur au CHL-OBI et qu'il pourrait remplacer ce dernier dans le traitement de première intention de la LLC chez les patients admissibles. Le clinicien ayant fourni un compte rendu individuel note que l'IBR peut exposer certains patients à un risque élevé de complications cardiaques ou hémorragiques, et que les patients classés dans cette catégorie de risque, qui sont porteurs d'une délétion 17p ou de mutations TP53, pourraient tirer avantage d'un traitement par le VEN-OBI plutôt que par l'IBR. Cependant, les cliniciens ayant transmis un compte rendu conjoint font valoir le fait que le VEN-OBI ne remplacerait probablement pas l'IBR chez les patients porteurs d'une délétion 17p, d'une mutation TP53 ou d'une mutation IgHV. Bien que l'essai CLL14 n'aborde pas la possibilité de reprendre le traitement par le VEN-OBI ou le vénétoclax en combinaison avec le rituximab, le clinicien ayant fourni un compte rendu individuel avance que les patients pourraient continuer de répondre au vénétoclax comme l'indiquent les résultats de l'essai MURANO, qui autorisait la reprise de ce traitement. Advenant le remboursement du VEN-OBI, l'IBR pourrait être utilisé en deuxième intention ou au-delà. Le clinicien propose également l'acalabrutinib en deuxième intention. Ce médicament fait d'ailleurs l'objet d'un examen auprès de l'ACMTS dans le cadre d'une indication similaire. En cas de récurrence après un traitement de deuxième intention, les options possibles sont l'idélalisib en combinaison avec le rituximab, la chimio-immunothérapie ou la participation à un essai clinique.

Valeurs et attentes des patients

Expérience des patients atteints de LLC : la fatigue est un symptôme important; les autres symptômes comprennent l'hypertrophie ganglionnaire et l'essoufflement dû à l'anémie

Deux groupes de défense des intérêts des patients, LC et LLC Canada (anciennement CLLPAG), ont transmis un compte rendu collectif au sujet du traitement de la LLC chez des patients non traités auparavant et inadmissibles à la fludarabine. Les symptômes de la LLC signalés de façon courante comme ayant régulièrement des répercussions négatives sur la QV sont la fatigue (83 %), les infections fréquentes (27 %), l'hypertrophie des ganglions lymphatiques (23 %) et l'essoufflement dû à l'anémie (20 %). L'IBR est le traitement antérieur le plus souvent signalé (67 %). Les effets secondaires fréquents des traitements comprennent la fatigue, les nausées, la baisse du nombre de globules sanguins, la diarrhée et les nombreuses infections; parmi ces effets, la fatigue, les nausées et la fréquence des infections sont les plus difficiles à tolérer. Les traitements administrés par voie orale semblent avoir des répercussions moindres sur la QV comparativement à ceux administrés par voie intraveineuse. De nombreux patients (48 %) font état du besoin de traitements permettant d'améliorer la maîtrise des symptômes.

Valeurs des patients au sujet du traitement : option entraînant des effets secondaires minimales, une meilleure maîtrise de la maladie, un ralentissement de la progression de la maladie, ainsi qu'une survie et une QV améliorées

Au total, 33 patients ont reçu le VEN-OBI comme traitement de première intention. La plupart d'entre eux avaient terminé le traitement ou le prenaient encore lorsque l'enquête a pris fin. Les patients indiquent que l'hypertrophie des ganglions lymphatiques (82 %), la fatigue (76 %) et la splénomégalie (58 %) sont les symptômes de la maladie que le VEN-OBI permet le plus souvent d'atténuer. Près des deux tiers (61 %) mentionnent que ce traitement leur a permis de maîtriser tous les symptômes de la maladie, qu'il s'agisse d'une LLC ou d'un LPL. Le traitement n'atténue toutefois pas la fatigue (30 % des patients) et l'essoufflement (12 %). Les effets indésirables les plus fréquents du VEN-OBI sont les douleurs musculaires ou articulaires (45 %), la neutropénie (42 %) et la thrombopénie (30 %). Selon les patients, le VEN-OBI a peu de répercussions sur la QV et il ne perturbe pas les activités quotidiennes ou peut même les améliorer. Les patients présentant de mauvais facteurs pronostiques ainsi que ceux qui sont âgés et atteints d'affections concomitantes accordent une très grande importance aux options thérapeutiques ayant une efficacité prouvée. Dans l'ensemble, les patients veulent des traitements qui ont des effets secondaires minimales, améliorent la maîtrise des symptômes de la maladie, et démontrent une efficacité accrue par leur capacité à retarder l'évolution de la maladie, à prolonger la survie et à améliorer la QV.

ÉVALUATION ÉCONOMIQUE

Le vénétoclax est présenté sous forme de comprimé à prise orale à des doses de 10 mg, 50 mg et 100 mg, et à un coût respectif de 7 \$, 35 \$ et 70 \$ le comprimé. Lorsque le vénétoclax est administré en combinaison avec l'obinutuzumab, la dose est augmentée selon un schéma bien précis. Le vénétoclax s'administre pendant une durée fixe de 12 cycles, et l'obinutuzumab par voie intraveineuse pendant six cycles. Le coût d'acquisition du VEN-OBI pour un traitement de 12 cycles est de 125 996 \$, soit une moyenne de 10 500 \$ par cycle de 28 jours (fourchette de 7 840 \$ à 16 532 \$).

Le promoteur a présenté une analyse coût/utilité comparant le VEN-OBI et les options thérapeutiques offertes actuellement aux patients atteints de LLC qui n'ont jamais été traités (CHL-OBI, BEN-RIT, CHL-RIT, IBR et FCR) pour ce qui est des coûts et des années de vie ajustées en fonction de la qualité (AVAQ). La population cible du scénario de référence est conforme à celle répertoriée à l'indication approuvée par Santé Canada. Une analyse de scénario a été réalisée pour évaluer le traitement de la LLC chez des patients non traités auparavant et inadmissibles à un schéma comportant de la fludarabine, ou incapables à recevoir ce type de traitement, soit la population visée par la demande de remboursement présentée par le promoteur. Le choix de cette population se fonde sur celle de l'essai CLL14. Le promoteur a utilisé les mêmes données cliniques pour le traitement par VEN-OBI dans les deux populations de patients. Les coûts et les AVAQ sont modélisés sur un horizon temporel de 10 ans qui intègre la perspective d'un payeur public de soins de santé. Il s'agit d'un modèle à survie partitionnée subdivisé en trois états de santé : survie sans progression de la maladie, survie après la progression de la maladie et décès. Au début de la modélisation, on suppose que tous les patients sont dans l'état de survie sans progression. Au fil du temps, la proportion de patients chez qui la maladie évolue est estimée comme correspondant à la différence entre la proportion de patients en vie (estimée à partir de la courbe de SG) et la proportion de patients se trouvant dans l'état de survie sans progression (estimée à partir de la courbe de SSP). Les courbes de SSP et de SG pour le VEN-OBI et le CHL-OBI sont tirées de l'essai CLL14 et extrapolées à l'aide de distributions paramétriques standards. Les données sur l'efficacité comparative du VEN-OBI et d'autres comparateurs proviennent d'une CTI. Les données sont extrapolées de manière à ce que la SSP soit toujours inférieure ou égale à la SG, et à ce que la SG soit toujours inférieure ou égale à la survie d'après la mortalité de base ajustée selon l'âge pour la population générale. La durée du traitement et le temps écoulé jusqu'à l'instauration du traitement suivant proviennent aussi des essais retenus aux fins de la CTI. Les valeurs d'utilité associées aux états

de santé sont tirées d'évaluations des technologies de la santé publiées par NICE. Dans le scénario de référence du promoteur, le VEN-OBI domine tous les autres traitements.

L'ACMTS a relevé des limites importantes dans l'analyse pharmacoéconomique du promoteur :

- Les données cliniques portant sur le traitement par VEN-OBI sont issues d'une population qui reflète celle visée par la demande de remboursement. Selon le GOC, on ne peut pas généraliser ces données à la population plus large correspondant à l'indication approuvée par Santé Canada. À cause de cette lacune, on ne connaît pas le rapport cout/efficacité du VEN-OBI chez la population correspondant à l'indication de Santé Canada.
- L'efficacité clinique comparative du VEN-OBI et des comparateurs examinés dans le cadre de la CTI est incertaine. Les effets fixes de cette comparaison présentent une hétérogénéité importante en ce qui a trait aux populations incluses, aux différences dans les facteurs de modification et à la méthodologie des études retenues. Les RRI de la SSP dérivés de la CTI, qui représentent des déterminants clés des résultats du modèle ont une validité apparente incertaine; le GOC reconnaît que les RRI sont plus élevés que ceux attendus dans la pratique clinique, bien que l'ampleur de la différence ne soit pas clairement établie.
- L'ACMTS relève également des limites liées à la manière dont les données de la CTI ont été appliquées au modèle. La décision d'appliquer des RRI qui dépendent des courbes du VEN-OBI limite la puissance explicative du modèle et sous-estime la variabilité des résultats thérapeutiques potentiels. Ces limites tendent à fausser les résultats, comme le dénotent les RRI rapportés dans la CTI.
- Les hypothèses utilisées dans le modèle pour déterminer le temps écoulé jusqu'à l'instauration du traitement suivant diffèrent selon les traitements et constituent une source d'incertitude, étant donné le manque de données à long terme qui ne permet pas de les étayer.

Compte tenu du manque de données cliniques sur le VEN-OBI chez les patients atteints de LLC qui n'ont jamais été traités et sont admissibles à la fludarabine, on ignore le rapport cout/efficacité du traitement chez cette population. L'ACMTS a pu pallier plusieurs des limites mineures relevées, notamment en corrigeant les estimations de l'erreur type et du prix du rituximab, et en révisant les coûts des soins palliatifs. Cependant, en raison des limites associées aux données cliniques comparatives et à la logique du modèle, elle n'a pas été en mesure d'effectuer une analyse du scénario de référence. Elle a examiné une série d'analyses de scénarios évaluant les RRI de la SSP et de la SG, de même que d'autres hypothèses relatives aux coûts encourus après la progression de la maladie et au temps écoulé jusqu'au traitement suivant.

Bien que les révisions de l'ACMTS, fondées sur les meilleures données probantes disponibles, font état de la dominance du VEN-OBI par rapport à tous les comparateurs et en arrivent à des résultats semblables à celles du scénario de référence du promoteur; les limites liées à la logique du modèle soumis (ainsi que d'autres limites relevées) n'ont pu être résolues. Les analyses de scénarios de l'ACMTS mettent en avant le fait que les résultats sont sensibles à d'autres hypothèses portant sur les RRI de la SSP et sur les traitements ultérieurs. Bien que certains scénarios examinant les effets à long terme du traitement indiquent que le VEN-OBI peut être considéré comme rentable, les limites du modèle augmentent l'incertitude associée au rapport cout/efficacité du VEN-OBI.

FAISABILITÉ DE L'ADOPTION

Aspects à prendre en considération dans la mise en œuvre et impact budgétaire : forte incertitude associée à l'analyse d'impact budgétaire

L'analyse d'impact budgétaire du promoteur comporte des limites notables, qui comprennent l'incertitude ayant trait à l'estimation de la taille de la population, le manque de données cliniques concernant la population visée par l'indication de Santé Canada et les hypothèses relatives au déplacement des parts de marché. Les nouvelles analyses de l'ACMTS indiquent que l'impact budgétaire estimé du traitement par le VEN-OBI pourrait varier de 8 087 572 \$ à 18 805 174 \$, sur trois ans, dans la population répondant aux critères de la demande de remboursement, d'après les prix soumis et accessibles au public.

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 :

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

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 aux discussions et aux délibérations sur cet examen.

Comme la recommandation initiale du CEEP respecte les critères permettant de l'entériner en tant que recommandation finale, une réunion de reconsidération par le CEEP n'a pas été nécessaire et les discussions et le vote portant sur la recommandation finale n'ont pas eu lieu.

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 du vénétoclax (VENCLEXTA) en combinaison avec l'obinutuzumab dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique chez l'adulte n'ayant jamais été traité et étant inadmissible à la fludarabine, aucun membre n'est en conflit d'intérêts réel, possible ou perçu et, conformément aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts, aucun d'entre eux 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.

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.

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>Le GCP aimerait savoir si les patients suivants sont admissibles au traitement par VEN-OBI en première intention :</p> <ul style="list-style-type: none"> • patients ayant un score inférieur à 6 à l'échelle CIRS • patients atteints d'une LLC n'exprimant pas la protéine CD20 • patients atteints d'un lymphome ou d'une leucémie du SNC confirmés, d'une leucémie prolymphocytaire confirmée, ou qui ont eu un syndrome de Richter (ou chez qui on soupçonne un syndrome de Richter) • patients présentant ou non des caractéristiques cytogénétiques ou des mutations les exposant à un risque élevé (p. ex., délétion 17p, mutation TP53) • patient atteints d'un LPL. 	<ul style="list-style-type: none"> • Les critères d'admissibilité à l'essai CLL14 sont un score à l'échelle CIRS > 6 OU une ClCr < 70 ml/min; ainsi, un score CIRS ≤ 6 pouvait être accepté à condition que la ClCr soit < 70 ml/min. Le CEEP, en accord avec le GOC, convient que les patients ayant un score CIRS < 6 devraient pouvoir recevoir le VEN-OBI s'ils sont considérés comme étant inadmissibles à la fludarabine. • Le rapport sur les résultats de l'essai indique que celui-ci admettait des patients atteints d'une LLC exprimant la protéine CD20; le promoteur précise toutefois qu'il ne s'agissait pas d'un critère d'admissibilité. Selon le GOC, il est improbable que ces patients répondent à l'OBI administré dans le cadre du traitement par VEN-OBI. Le CEEP conclut donc qu'on ne dispose pas de suffisamment de données probantes pour formuler une recommandation éclairée au sujet de l'emploi du VEN-OBI chez les patients atteints d'une LLC n'exprimant pas la protéine CD20. • À l'instar du GOC, le CEEP rappelle que les patients atteints d'affections concomitantes les exposant à un risque élevé (lymphome ou leucémie du SNC confirmés, ou leucémie prolymphocytaire évolutive ou antérieure confirmée, ou chez qui on soupçonne un syndrome de Richter) ont été exclus de l'essai CLL14 et que les données probantes actuelles sont insuffisantes pour formuler une recommandation éclairée sur l'emploi du VEN-OBI chez ces patients. • Les patients présentant ou non des caractéristiques cytogénétiques ou des mutations les exposant à un risque élevé (p. ex., délétion 17p, mutation TP53) ont été admis à l'essai CLL14. Le CEEP, comme le GOC, estime qu'il est raisonnable que ces patients soient admissibles au traitement par le VEN-OBI. • Les patients atteints de LPL n'ont pas été admis à l'essai CLL14. Bien qu'il n'existe aucune donnée directe pour étayer l'utilisation du VEN-OBI chez ces patients, on considère souvent que les traitements de la LLC et du LPL sont les mêmes. C'est pourquoi le CEEP, à l'instar du GOC, considère que les résultats obtenus dans le cas de la LLC pourraient s'appliquer au LPL.
Mise en œuvre	
<p>Le VEN-OBI s'administre sur une durée fixe de 48 semaines. Le GCP aimerait avoir des précisions au sujet de la durée de traitement.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chez les patients chez qui la maladie n'évolue pas, existe-t-il des circonstances dans lesquelles il conviendrait de poursuivre le traitement après 48 semaines? 	<ul style="list-style-type: none"> • Le CEEP partage l'avis du GOC indiquant qu'il n'existe pas de données probantes permettant d'étayer l'utilisation du VEN-OBI après 48 semaines chez les patients dont la maladie n'a pas évolué. La durée du traitement devrait être de 48 semaines (c'est-à-dire que si le traitement est interrompu puis repris, sa durée totale ne doit pas dépasser 48 semaines).

Question du GCP	Recommandation du CEEP
<ul style="list-style-type: none"> Chez les patients qui ont terminé leur traitement de 48 semaines, est-il possible de reprendre l'administration du VEN-OBI lorsque la maladie évolue? 	<ul style="list-style-type: none"> Le CEEP partage l'avis du GOC indiquant qu'il n'existe pas de données probantes à l'appui d'une reprise du traitement par VEN-OBI après la progression de la maladie.
Séquence et priorité des traitements	
<p>Le GCP souhaite obtenir des conseils sur la place appropriée du traitement par VEN-OBI ainsi que sur la séquence globale d'administration de tous les traitements offerts dans la prise en charge de la LLC et du LPL. Les précisions recherchées portent sur les aspects suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> les scénarios cliniques justifiant l'usage préférentiel du VEN-OBI, de l'acalabrutinib ou de l'IBR chez les patients présentant un risque élevé (délétion 17p), et l'usage du VEN-OBI, de l'acalabrutinib ou du CHL-OBI chez les patients inadmissibles au FCR; l'utilisation du vénétoclax en combinaison avec le rituximab (y compris la préparation pour injection sous-cutanée) dans le cadre d'un traitement de première intention, étant donné que cette combinaison peut être administrée dans un contexte de LLC récidivante ou réfractaire; la séquence d'administration du VEN-OBI, du BEN-RIT, du CHL-OBI, de l'IBR, de l'idéalisib en combinaison avec le rituximab, ainsi que de l'acalabrutinib, chez les patients atteints d'une LLC nouvellement diagnostiquée, récidivante ou réfractaire. Comme la durée du traitement par le vénétoclax est fixe, le GCP sollicite des conseils sur le bienfondé de reprendre un traitement comportant du vénétoclax (vénétoclax seul, VEN-OBI ou vénétoclax en combinaison avec le rituximab) après un traitement antérieur par VEN-OBI, et sur le moment auquel cela devrait avoir lieu. 	<ul style="list-style-type: none"> Le CEEP, comme le GOC, note qu'il n'existe pas de données probantes permettant de justifier l'usage préférentiel du VEN-OBI, de l'acalabrutinib ou de l'IBR chez les patients présentant un risque élevé (délétion 17p), et l'usage du VEN-OBI, de l'acalabrutinib ou du CHL-OBI chez les patients inadmissibles au FCR. Le CEEP, en accord avec le GOC, souligne qu'il n'existe pas à l'heure actuelle de données probantes appuyant l'emploi du vénétoclax en combinaison avec le rituximab en première intention. Cependant, selon le GOC, il est improbable que les médecins aient recours au vénétoclax dans le traitement de la LLC en première intention, puis par la suite, dans un contexte de maladie récidivante ou réfractaire. Le CEEP n'est pas en mesure de formuler une recommandation éclairée sur la séquence optimale d'administration du VEN-OBI et des autres traitements de la LLC ou du LPL, du fait du manque de données probantes permettant à l'heure actuelle d'évaluer cette situation clinique. Les provinces devront donc se pencher sur cette question au moment de la mise en œuvre du remboursement du VEN-OBI, et il serait utile qu'elles adoptent une approche nationale pour élaborer des lignes directrices de pratique clinique fondées sur des données probantes. Partageant l'avis du GOC, le CEEP constate qu'il n'y a pas actuellement de données probantes permettant de se prononcer sur le bienfondé de reprendre un traitement avec du vénétoclax après l'administration de VEN-OBI ni sur le moment auquel il conviendrait de le faire.

BEN-RIT : bendamustine combinée au rituximab; CHL-OBI : chlorambucil combiné à l'obinutuzumab; CIRS : Cumulative Illness Rating Scale; FCR : fludarabine combinée au cyclophosphamide et au rituximab; GCP : Groupe consultatif provincial; GOC : groupe d'orientation clinique; IBR : ibrutinib; LLC : leucémie lymphoïde chronique; LPL : lymphome à petits lymphocytes; PPEA : Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux; SNC : système nerveux central; VEN-OBI : vénétoclax combiné à l'obinutuzumab.