

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

Médicament	acalabrutinib (Calquence)
Critère de remboursement demandé	Avec ou sans obinutuzumab, dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) jamais encore traitée lorsqu'un traitement à base de fludarabine est inadéquat
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 8 janvier 2021

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

Le CEEP formule la présente recommandation finale après avoir réexaminé la recommandation initiale et pris en compte la rétroaction des parties prenantes. 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 jamais encore traitée chez l'adulte pour qui un traitement à base de fludarabine n'est pas indiqué, sous réserve des conditions suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • améliorer le rapport cout/efficacité pour en arriver à un niveau acceptable; • voir à la faisabilité de l'adoption (impact budgétaire). <p>Les patients admissibles sont ceux âgés de 65 ans ou plus et ceux âgés de 18 à 65 ans présentant des affections comorbides (définies par une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 69 ml/min ou un score supérieur à 6 à l'échelle CIRS-G [cumulative Illness Rating Scale for geriatrics]). Ils doivent également présenter une maladie évolutive répondant à au moins l'un des critères de 2008 de l'iwCLL (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia) et 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 CEEP émet cette recommandation parce qu'il est convaincu que l'acalabrutinib en monothérapie procure un bénéfice clinique net par rapport au traitement combinant le chlorambucil et l'obinutuzumab, et ce, d'après l'allongement statistiquement significatif et d'importance clinique de la survie sans progression (SSP), le profil de toxicité maîtrisable et l'absence de détérioration apparente de la qualité de vie (QV). L'acalabrutinib en monothérapie répond aux valeurs des patients dans le sens où il offre une option supplémentaire de traitement par voie orale, améliore la maîtrise de la maladie, présente moins d'effets toxiques et des effets secondaires maîtrisables, atténue la fatigue, et maintient la QV ou ne la détériore pas.</p> <p>En faisant cette recommandation, le CEEP tient compte du fait que l'acalabrutinib offre également un bénéfice clinique lorsqu'il est administré en combinaison avec l'obinutuzumab; toutefois, le Comité convient que le médicament correspond mieux aux valeurs des patients lorsqu'il est administré en monothérapie. En effet, le traitement combiné entraîne une SSP comparable à la monothérapie, mais il est associé à une toxicité accrue et à un cout plus élevé. Son mode d'administration est également moins pratique, puisqu'il faut administrer l'obinutuzumab par voie intraveineuse. Par conséquent, le Comité ne recommande pas le remboursement de l'acalabrutinib en combinaison avec l'obinutuzumab.</p> <p>Le Comité conclut que, au prix indiqué, l'acalabrutinib en monothérapie n'est pas comme rentable par rapport au traitement combinant le chlorambucil et l'obinutuzumab chez les patients atteints d'une LLC jamais encore traitée pour qui un traitement à base de fludarabine n'est pas indiqué. Les limites du modèle soumis conduisent à penser qu'il existe une incertitude quant aux résultats de l'analyse économique. Le CEEP constate le manque de comparaison directe ou indirecte robuste avec l'ibrutinib, qui représente le comparateur le plus pertinent dans cette population de patients, et ne peut tirer de conclusions quant à l'efficacité et à l'innocuité cliniques relatives de l'acalabrutinib et 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. Une réduction de prix augmenterait la probabilité que l'acalabrutinib soit une option rentable dans le traitement de la LLC jamais encore traitée chez les patients qui sont inadmissibles à la fludarabine, et diminuerait l'impact budgétaire prévu.</p>
--	--

Prochaines étapes possibles pour les parties prenantes

Ententes sur le prix pour améliorer le rapport cout/efficacité

Étant donné que le CEEP est convaincu du bénéfice clinique net de l'acalabrutinib en monothérapie, 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.

Remarque : 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.

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; l'âge médian 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 %. Malgré ces taux de survie relativement élevés, la LLC demeure une maladie incurable.

Conformément aux lignes directrices de l'iwCLL, le traitement de la LLC est souvent différé chez les patients asymptomatiques à un stade précoce de la maladie jusqu'à ce que des signes de progression ou de maladie évolutive ou des symptômes apparaissent, car l'avantage d'un traitement précoce sur le plan de la survie n'est pas étayé par les données probantes. Le choix du traitement dépend de plusieurs facteurs, dont l'âge, l'indice fonctionnel, les affections comorbides, le fonctionnement des organes, la présence de caractéristiques cytogénétiques ou moléculaires associées à un risque élevé ou à un pronostic défavorable (c.-à-d. délétion chromosomique 17p ou 11q, mutation TP53, absence de mutations dans la région variable des gènes des chaînes lourdes des immunoglobulines [IgHV]) et les préférences du patient. Chez les patients jeunes, en bonne forme physique et ne présentant pas de caractéristiques les exposant à un risque élevé, le traitement de première intention prescrit au Canada est la chimio-immunothérapie avec un schéma combinant de la fludarabine, du cyclophosphamide et du rituximab (FCR). Cependant, la proportion de patients recevant ce schéma est relativement faible, car dans la plupart des cas, le diagnostic est posé chez des patients plus âgés qui ne peuvent tolérer les effets toxiques de ce traitement. La chimio-immunothérapie combinant le chlorambucil et l'obinutuzumab (CHL-OBI) est alors souvent utilisée chez les patients qui ne peuvent tolérer le FCR à cause de leur âge ou d'une insuffisance rénale. Plus récemment, des thérapies ciblées, dont les inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton (BTK), ont fait leur apparition et occupent une place privilégiée en raison de leur efficacité supérieure chez les patients porteurs ou non de caractéristiques moléculaires à haut risque, et de leur meilleure tolérabilité. L'ibrutinib est un inhibiteur de la BTK de première génération remboursé dans bon nombre de provinces et de territoires canadiens comme traitement de première intention de la LLC chez les patients présentant un risque cytogénétique élevé. On l'utilise également chez les patients qui ne sont pas en bonne forme physique et ne présentent pas de caractéristiques cytogénétiques associées à un risque élevé, bien que dans une moindre mesure, comme il n'est pas remboursé par tous les régimes publics dans cette indication. Parmi les autres options bénéficiant d'un remboursement public figurent les schémas bendamustine-rituximab (BEN-RIT) et chlorambucil-rituximab (CHL-RIT). Même s'il existe des traitements de la LLC très efficaces chez les patients qui n'ont jamais été traités, le CEEP estime que, compte tenu de la nature incurable de la maladie, il est nécessaire que les patients aient accès à des traitements plus abordables, mieux tolérés, associés à une meilleure maîtrise de la maladie et à moins d'effets toxiques, et puissent choisir les traitements qui répondent le mieux à leurs besoins et préférences personnels.

Le CEEP a examiné les résultats d'un essai de supériorité de phase III, international, multicentrique, randomisé, en mode ouvert et à trois volets (ELEVATE-TN; n = 535) comparant l'acalabrutinib administré en combinaison avec l'obinutuzumab (ACA-OBI) ou en monothérapie (ACA) avec le schéma CHL-OBI, chez des adultes atteints de LLC jamais encore traitée. Les patients admissibles avaient 65 ans ou plus, ou plus de 18 ans et moins de 65 ans et présentaient des affections comorbides (définies par une clairance de la créatinine entre 30 et 69 ml/min ou un score supérieur à 6 à l'échelle CIRS-G). Ils devaient également présenter un indice fonctionnel ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 à 2 et répondre à au moins l'un des critères de maladie évolutive de l'iwCLL de 2008. Les patients étaient exclus de l'essai s'ils avaient déjà reçu un traitement général contre la LLC, s'ils présentaient une leucémie ou un lymphome connu du système nerveux central, une leucémie polymphocytaire, un syndrome de Richter confirmé ou présumé, une maladie cardiovasculaire (MCV) importante, ou s'ils recevaient un traitement concomitant par la warfarine (ou un antagoniste de la vitamine K équivalent). Les patients traités par le CHL-OBI étaient autorisés à recevoir l'ACA après la progression de la maladie. La plupart des patients admis à l'essai ELEVATE-TN présentaient des caractéristiques associées à un risque élevé (entre 65,4 % et 72,9 % selon les groupes), et par conséquent, le traitement comparateur le plus approprié chez ces patients serait l'ibrutinib et non le CHL-OBI.

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité de l'essai ELEVATE-TN est la SSP évaluée par un comité d'examen indépendant (CEI) pour la comparaison entre les schémas ACA-OBI et CHL-OBI. La SSP évaluée par un CEI pour la comparaison entre l'ACA et le CHL-OBI est étudiée en tant que critère secondaire et incluse dans l'analyse statistique hiérarchique. 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 28,3 mois. Comparativement au CHL-OBI, l'ACA-OBI et l'ACA sont associés à une réduction statistiquement significative du risque de progression de la maladie ou de décès (ACA-OBI versus CHL-OBI : rapport des risques instantanés [RRI])

de 0,10; IC à 95 % de 0,06 à 0,17; $p < 0,0001$; ACA versus CHL-OBI : RRI de 0,20; IC à 95 % de 0,13 à 0,30; $p < 0,0001$). L'avantage quant à la SSP observé avec l'ACA-OBI et l'ACA est constant dans toutes les analyses par sous-groupes prédéfinies réalisées. Les résultats d'une analyse à postériori effectuée par le promoteur en vue de comparer l'efficacité des traitements ACA-OBI et ACA au regard de la SSP évaluée par un CEI montrent une réduction du risque de progression de la maladie ou de décès avec l'ACA-OBI par rapport à l'ACA (RRI de 0,49; IC à 95 % de 0,26 à 0,95). Cette analyse n'était toutefois pas planifiée de manière prospective et n'avait pas la puissance nécessaire pour comparer la SSP entre les groupes de traitement recevant l'acalabrutinib. Il s'agit donc d'une analyse de nature exploratoire, dont les résultats doivent être interprétés avec prudence, et qui ne permet pas d'établir avec certitude la SSP associée à l'ACA-OBI par rapport à l'ACA. En ce qui concerne les données sur la survie globale (SG), elles étaient incomplètes au moment de l'analyse primaire de l'efficacité. Les données à plus long terme sur la SG pourraient avoir subi l'influence de facteurs de confusion comme la permutation des traitements, qui était permise au cours de l'essai, et l'administration de traitements après la fin de l'essai. Compte tenu de la permutation des traitements et de la chronicité de la LLC, le CEEP, en accord avec le groupe d'orientation clinique (GOC), conclut que la SSP représente le critère le plus approprié pour évaluer l'efficacité clinique de l'acalabrutinib, et que son allongement statistiquement significatif avec l'ACA et l'ACA-OBI au cours de l'essai est pertinent d'un point de vue clinique.

Le CEEP a délibéré sur les données relatives à l'innocuité de l'essai ELEVATE-TN et note qu'en raison de différences tenant aux schémas de traitement comparés (c.-à-d. traitement continu par l'acalabrutinib versus traitement de durée fixe par le CHL-OBI), l'exposition au traitement a été beaucoup plus longue avec l'ACA-OBI et l'ACA (27,7 mois) qu'avec le CHL-OBI (environ 5,6 mois). Les effets indésirables (EI) associés le plus fréquemment à l'acalabrutinib dans chacun des groupes de traitement sont la diarrhée et les céphalées. Le GOC soulève des préoccupations quant à la toxicité cardiaque liée à l'acalabrutinib, mais le CEEP estime qu'il s'agit là d'une caractéristique de la classe des inhibiteurs de la BTK (c.-à-d. l'ibrutinib). Dans l'essai, des événements cardiaques, tous grades confondus, se sont produits chez une proportion comparable de patients dans les groupes de traitement ACA-OBI (14,0 %) et ACA (14,0 %), cette proportion étant environ deux fois plus élevée que celle dans le groupe du traitement CHL-OBI (7,7 %). Comme l'essai ELEVATE-TN a exclu les patients atteints d'une MCV importante, il est possible que l'incidence de la toxicité cardiaque liée à l'acalabrutinib soit accrue dans la pratique clinique. Les saignements et les infections, tous grades confondus, sont également observés à une fréquence supérieure dans les groupes de l'acalabrutinib comparativement au CHL-OBI, alors que l'hypertension a une fréquence semblable dans tous les groupes. On constate une hausse notable de la fréquence des EI de grade 3 ou plus (principalement la neutropénie) dans les groupes ayant reçu un traitement combiné, celle-ci atteignant 70,2 % dans le groupe ACA-OBI et 69,8 % dans le groupe CHL-OBI, comparativement à 45,3 % dans le groupe ACA. La survenue d'EI a nécessité d'interrompre le traitement par l'acalabrutinib, d'en réduire la dose ou de l'arrêter définitivement plus souvent dans le groupe ACA-OBI que dans le groupe ACA. Des EI graves (EIG) sont rapportés chez un nombre supérieur de patients traités avec l'acalabrutinib (38,8 % avec l'ACA-OBI et 31,8 % avec l'ACA) par rapport à ceux recevant le CHL-OBI (21,9 %). Sur la base des données relatives à l'innocuité, le CEEP partage l'avis du GOC indiquant que les effets secondaires de l'acalabrutinib correspondent à ceux prévus et sont généralement considérés comme maîtrisables et qu'aucun nouveau problème d'innocuité n'a été relevé. Il conclut donc que l'ACA en monothérapie est moins toxique que l'ACA-OBI ou le CHL-OBI.

Le CEEP a également discuté des données sur la qualité de vie (QV) liée à la santé provenant de l'essai ELEVATE-TN. Dans cet essai, la QV liée à la santé a été évaluée en tant que critère exploratoire et mesurée à l'aide du questionnaire EORTC-QLQ-C30 (European Organization for Research and Treatment of Cancer 30-item core Quality of Life Questionnaire), de l'échelle FACIT-Fatigue (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue Scale) et du questionnaire EQ-5D (EuroQol 5-Dimension). Les résultats relatifs à la QV montrent ce qui suit :

[REDACTED]

D'après les données sur la QV, le Comité conclut que les schémas ACA-OBI et ACA n'entraînent pas de détérioration de la QV comparativement au CHL-OBI. *(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 également examiné un compte rendu rédigé conjointement par deux groupes de défense des intérêts des patients, Lymphome Canada et LLC Canada (auparavant Chronic Lymphocytic Leukemia Patient Advocacy Group [LLCPAG]). D'après ce compte rendu, les patients atteints de LLC accordent de l'importance au fait de pouvoir disposer d'options thérapeutiques

supplémentaires qui permettent d'améliorer la maîtrise de la maladie et la QV, dont les effets secondaires sont maîtrisables, qui s'administrent facilement (c.-à-d. par voie orale) et qui sont accessibles et abordables. La plupart des patients déjà traités par l'ACA ou l'ACA-OBI indiquent que le traitement a permis d'atténuer tous leurs symptômes, à l'exception de la fatigue dans certains cas. La fatigue liée au traitement est citée comme étant l'effet secondaire ayant le plus de répercussions négatives sur la QV des patients. L'ACA administré en monothérapie semble mieux répondre aux valeurs de patients; comparativement à l'ACA-OBI, l'ACA en monothérapie présente une efficacité similaire, moins d'effets toxiques et offre un mode d'administration par voie orale plus pratique, ce qui revêt une grande importance, principalement pour les patients âgés. Le CEEP note que les traitements par voie orale ne sont pas remboursés de manière égale au Canada et que le coût de l'acalabrutinib pourrait donc ne pas être abordable pour tous les patients.

Outre l'essai ELEVATE-TN, le CEEP a également délibéré sur les résultats de plusieurs comparaisons indirectes deux à deux ajustées (CIA) soumises par le promoteur, qui comparent indirectement l'efficacité et l'innocuité de l'ACA-OBI et de l'ACA à celles d'autres traitements pertinents. La délibération du CEEP porte principalement sur la CIA axée sur l'ibrutinib, qui représente le comparateur le plus approprié dans cette population de patients. Les résultats de la CIA montrent que l'ACA-OBI et l'ACA ont tous deux une efficacité clinique comparable à celle de l'ibrutinib en monothérapie pour ce qui est de la SSP et de la SG. En ce qui concerne l'innocuité, l'ACA en monothérapie est associé à une probabilité réduite d'effets toxiques cardiaques, tous grades confondus, ou d'infections de grade 3 ou plus, comparativement à l'ibrutinib en monothérapie. L'ACA-OBI quant à lui est associé à une probabilité accrue de neutropénie, tous grades confondus, comparativement à l'ibrutinib en monothérapie. Cependant, l'équipe des spécialistes de la méthodologie de l'ACMTS constate que les CIA comportent plusieurs limites, notamment le fait qu'elles reposent sur l'utilisation de comparaisons non ancrées, ce qui augmente le risque de fausser les estimations des effets des traitements, mais aussi l'importante hétérogénéité des essais retenus au regard de leurs caractéristiques et des caractéristiques des patients ayant mené à l'utilisation d'un échantillon réduit de l'essai ELEVATE-TN pour la plupart des comparaisons effectuées. Selon l'équipe de la méthodologie, le recours à un échantillon plus petit indique qu'il existe d'importantes différences entre les populations de patients des essais, et qu'il sera probablement problématique de généraliser les résultats de chaque CIA portant sur cet échantillon plus petit de patients de l'essai ELEVATE-TN à l'ensemble de la population de patients ayant participé à cet essai. Compte tenu de ces limites et en l'absence d'essais comparatifs directs comparant les schémas à base d'acalabrutinib à l'ibrutinib, le CEEP ne peut tirer aucune conclusion à partir des résultats de la CIA quant à l'efficacité comparative entre l'ACA-OBI ou l'ACA et l'ibrutinib en monothérapie.

Le CEEP a longuement discuté du bienfondé de recommander le remboursement de l'ACA-OBI et de l'ACA. Lors de l'élaboration de la recommandation, le CEEP a estimé que les deux schémas procurent un avantage d'ampleur comparable pour ce qui est de la SSP, mais que l'ACA en monothérapie répond mieux aux valeurs de patients que l'ACA-OBI, ce dernier étant plus toxique, plus cher et moins pratique à administrer en raison des injections intraveineuses d'obinutuzumab. Ce point de vue est étayé par les conclusions du GOC et les commentaires de la majorité des cliniciens inscrits, qui affichent une forte préférence pour l'ACA en monothérapie par rapport à l'ACA-OBI et qui ne voient pas l'utilité de l'ACA-OBI dans le traitement de quelque sous-groupe. Sur la base des données cliniques existantes, le CEEP conclut qu'il y aurait lieu de réserver le remboursement de l'ACA en monothérapie aux patients atteints d'une LLC jamais encore traitée chez qui un traitement à base de fludarabine n'est pas indiqué.

À la reconsidération de sa recommandation initiale, le CEEP a passé en revue la rétroaction de toutes les parties prenantes, et s'est penché plus particulièrement sur les commentaires transmis par le Groupe consultatif provincial (GCP), qui a été le seul à ne pas proposer d'entériner la recommandation initiale en tant que recommandation finale. Le GCP a demandé d'ajouter un énoncé plus explicite à la recommandation afin de préciser que, bien que le promoteur ait demandé le remboursement de l'ACA en monothérapie et de l'ACA-OBI, le CEEP ne recommande pas de rembourser ce dernier schéma. Partageant l'avis du GCP, et par souci de clarté, le CEEP a ajouté un énoncé précisant qu'il ne recommande pas le remboursement de l'ACA-OBI.

Le CEEP a délibéré sur le rapport coût/efficacité de l'ACA et de l'ACA-OBI comparativement au BEN-RIT, à l'ibrutinib et au CHL-OBI chez les patients atteints d'une LLC jamais encore traitée chez qui un traitement à base de fludarabine n'est pas indiqué. Les comparaisons indirectes utilisées pour éclairer l'analyse économique comportent des limites qui empêchent de réaliser une analyse séquentielle, et par conséquent, d'établir le rapport coût/efficacité de l'acalabrutinib par rapport à celui de traitements comme l'ibrutinib et le BEN-RIT. D'après les données cliniques existantes, la comparaison basée sur l'extrapolation des données de l'essai ELEVATE-TN s'avère plus appropriée. Par rapport à l'ACA-OBI et au prix soumis, l'ACA est associé à des coûts plus faibles et à un nombre accru d'années de vie ajustées en fonction de la qualité (AVAQ) (traitement dominant), mais il n'est pas rentable par rapport au CHL-OBI. Étant donné la part d'incertitude associée aux résultats de l'analyse économique, une réduction du prix de l'acalabrutinib est requise pour augmenter la probabilité que ce traitement soit rentable. Le CEEP précise que les données probantes ne s'appliquent qu'à la population visée par la demande de remboursement et qu'en raison du manque de données cliniques portant sur la population plus vaste pour laquelle Santé Canada a approuvé l'acalabrutinib, on ignore le rapport coût/efficacité du traitement chez cette population.

Lors du réexamen de la recommandation initiale, le GCP a également demandé d'ajouter à la recommandation une condition portant sur la faisabilité de l'adoption (c.-à-d. l'impact budgétaire) afin de répondre aux préoccupations concernant le coût de l'ACA en monothérapie. Après l'obtention, par le CEEP, de renseignements supplémentaires sur la nature de la demande, le GCP a indiqué que si l'on tient compte du fait que dans la pratique réelle au Canada on constate plus de réductions de doses de l'ibrutinib que les réductions de doses observées pour l'ACA dans l'essai ELEVATE-TN, les cliniciens pourraient préférer l'ACA à l'ibrutinib pour des raisons de toxicité. Étant donné l'absence de données sur la durée possible du traitement par l'ACA et le fait qu'il est administré jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables, le GCP émet des réserves quant à l'impact budgétaire de ce traitement dans l'hypothèse où il serait mieux toléré que l'ibrutinib. Compte tenu du manque de données à long terme sur l'ACA, le CEEP considère que cette demande est raisonnable et que la condition relative à la faisabilité de l'adoption est pertinente.

LES PREUVES EN BREF

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

- une revue systématique du PPEA;
- des volets du rapport d'orientation clinique précisant le contexte clinique;
- une évaluation du modèle économique et de l'analyse d'impact budgétaire du fabricant;
- les conseils des groupes d'orientation clinique et économique du PPEA;
- les observations de deux groupes de défense des intérêts des patients : Lymphome Canada et LLC Canada (auparavant LLCPAG);
- les commentaires de cliniciens inscrits : un clinicien au nom du comité consultatif sur les médicaments 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 LLC Canada;
- un clinicien du comité consultatif sur les médicaments d'Action Cancer Ontario;
- le GCP;
- le promoteur, AstraZeneca Canada.

La recommandation initiale du CEEP préconisait le remboursement de l'acalabrutinib en monothérapie chez l'adulte atteint d'une LLC jamais encore traitée chez qui un traitement à base de fludarabine n'est pas indiqué, à condition d'amener son rapport coût/efficacité à un niveau acceptable.

La rétroaction reçue au sujet de la recommandation initiale indique que le promoteur, les groupes de défense des intérêts des patients et les cliniciens inscrits sont favorables à la recommandation, mais que le GCP ne l'appuie qu'en partie. Le GCP a demandé au CEEP d'y ajouter un énoncé précisant que l'on ne recommandait pas le remboursement de l'ACA-OBI, ce schéma faisant l'objet de la demande de remboursement, ainsi qu'une condition sur la faisabilité de l'adoption (c.-à-d. l'impact budgétaire) afin de répondre aux préoccupations concernant l'abordabilité de l'ACA en monothérapie.

Bénéfice clinique global

Portée de la revue systématique du PPEA

La revue vise à évaluer l'innocuité et l'efficacité de l'acalabrutinib, avec ou sans obinutuzumab, comparativement aux options de traitement existantes dans la prise en charge de la LLC jamais encore traitée, chez l'adulte pour qui un traitement à base de fludarabine n'est pas indiqué.

Étude retenue : une étude de supériorité de phase III, ouverte et randomisée (ELEVATE-TN)

La revue systématique du PPEA porte sur une étude de supériorité de phase III, internationale, multicentrique, randomisée et ouverte, qui évalue l'ACA-OBI et l'ACA, comparativement au CHL-OBI chez des adultes atteints d'une LLC jamais encore traitée. L'essai ELEVATE-TN a été mené dans 142 centres répartis dans 18 pays, dont cinq centres canadiens ayant recruté un total de 22 patients. Les patients admissibles ont été répartis au hasard selon un rapport de 1:1:1 dans trois groupes, le premier recevant l'ACA-OBI, le deuxième, l'ACA et le troisième, le CHL-OBI.

(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.) Dans les groupes de traitement par l'ACA, les patients ont reçu l'ACA en cycles continus jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables. Dans le groupe du traitement par l'ACA-OBI, les patients ont reçu l'ACA en combinaison avec six cycles d'obinutuzumab administré par voie intraveineuse, à compter du cycle 2. Dans le groupe du traitement par le CHL-OBI, les patients ont reçu le chlorambucil par voie orale en combinaison avec l'obinutuzumab par voie intraveineuse pendant six cycles. La permutation des traitements était autorisée dans le groupe du CHL-OBI; les patients pouvaient donc recevoir l'ACA en monothérapie après confirmation de la progression de la maladie s'ils continuaient de répondre aux critères d'admissibilité de l'essai et n'avaient pas reçu de nouveau traitement par voie générale avant l'instauration de l'acalabrutinib.

Population étudiée : LLC jamais encore traitée, âge médian de 70 ans et indice ECOG de 0 ou 1; caractéristiques associées à un risque élevé chez la majorité des patients

Les patients admissibles étaient âgés de 65 ans ou plus, ou de plus de 18 et de moins de 65 ans et présentaient des affections comorbides (clairance de la créatinine entre 30 et 69 ml/min ou score CIRS-G supérieur à 6). En outre, ils présentaient un indice fonctionnel ECOG de 0 à 2 et une maladie évolutive remplissant au moins l'un des critères de l'iwCLL de 2008. Les critères d'exclusion comprenaient un traitement général antérieur de la LLC, une leucémie ou un lymphome connu du système nerveux central, une leucémie proliférative, un syndrome de Richter confirmé ou présumé, une MCV importante ou la prise d'un traitement concomitant par la warfarine (ou un antagoniste de la vitamine K équivalent).

Au total, 535 patients admissibles ont été répartis au hasard dans trois groupes, le premier recevant l'ACA-OBI (n = 179), le deuxième, l'ACA (n = 179) et le troisième, le CHL-OBI (n = 179). En général, les caractéristiques démographiques et de la maladie sont équilibrées dans les groupes de traitement. L'âge médian des patients est de 70 ans (intervalle interquartile [IIQ] de 66 à 75). Au début de l'étude, la plupart des patients présentent un indice ECOG de 0 ou 1 (93,6 %). Sur le plan des caractéristiques cytogénétiques et moléculaires, globalement, 9,2 % des patients (n = 49) sont porteurs d'une délétion 17p, 17,8 % (n = 95) d'une délétion 11q, 11,4 % (n = 61) d'une mutation TP53, et 63,2 % (n = 338) ne sont pas porteurs de mutations dans les régions variables des gènes des chaînes lourdes des immunoglobulines (IgHV). Les caractéristiques associées à un risque élevé sont moins fréquentes dans le groupe ACA-OBI (65,4 %) que dans les groupes ACA (72,1 %) et CHL-OBI (72,9 %). Le temps médian écoulé depuis le diagnostic initial est écourté d'environ six mois dans le groupe ACA (24,4 mois) par rapport aux groupes ACA-OBI (30,5 mois) et CHL-OBI (30,7 mois). Une proportion supérieure de patients présente un score LLC-IPI (LLC International Prognostic Index) associé à un risque élevé dans le groupe ACA (74,9 %), comparativement aux groupes ACA-OBI (64,2 %) et CHL-OBI (67,2 %). Une proportion plus élevée de patients dans le groupe ACA (27,9 %) présentent une maladie de stade III selon la classification de Rai comparativement au groupe CHL-OBI (22,6 %). Lorsque l'on prend en compte plusieurs facteurs, les patients dans le groupe ACA pourraient avoir un pronostic moins favorable étant donné le temps plus court écoulé depuis le diagnostic et la plus forte proportion de patients atteints de maladie à haut risque d'après le score LLC-IPI, de maladie de stade III d'après la classification de Rai, de maladie étendue, sans oublier les caractéristiques moléculaires associées à un risque élevé.

Principaux résultats quant à l'efficacité : allongement statistiquement et cliniquement significatif de la SSP avec les schémas à base d'acalabrutinib, comparativement au CHL-OBI; 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 se fonde sur une analyse intermédiaire prédéfinie (données recueillies le 8 février 2019) après une durée médiane de suivi de 28,3 mois (IIQ de 25,6 à 33,1). Les principaux critères d'évaluation de l'efficacité sur lesquels le CEEP a délibéré comprennent le critère d'évaluation principal, soit la SSP évaluée par un CEI pour la comparaison entre l'ACA-OBI et le CHL-OBI, et les principaux critères secondaires d'évaluation, soit la SSP évaluée par un CEI pour la comparaison entre l'ACA en monothérapie et le CHL-OBI, et la SG pour la comparaison entre l'ACA-OBI ou l'ACA et le CHL-OBI.

Critère d'évaluation principal :

- SSP évaluée par un CEI (ACA-OBI versus CHL-OBI) : basée sur un total de 14 (7,8 %) événements liés à la SSP évalués par un CEI dans le groupe ACA-OBI et 93 (52,5 %) événements liés à la SSP dans le groupe CHL-OBI, le critère d'évaluation principal de l'essai ELEVATE-TN a été satisfait. La SSP médiane n'a pas été atteinte dans le groupe ACA-OBI et elle était de 22,6 mois (IC à 95 % de 20,2 à 27,6) dans le groupe CHL-OBI. L'ACA-OBI a entraîné une réduction statistiquement significative du risque de progression de la maladie ou de décès par rapport au CHL-OBI (RRI de 0,10; IC à 95 % de 0,06 à 0,17; $p < 0,0001$).

Critères d'évaluation secondaires :

- SSP évaluée par un CEI (ACA versus CHL-OBI) : la SSP médiane n'a pas été atteinte dans le groupe ACA (IC à 95 % de 34,2 à non estimable) et elle était de 22,6 mois (IC à 95 % de 20,2 à 27,6) dans le groupe CHL-OBI. L'ACA a entraîné une réduction statistiquement significative du risque de progression de la maladie ou de décès par rapport au CHL-OBI (RRI de 0,20; IC à 95 % de 0,13 à 0,30; $p < 0,0001$).
- SG : comme la signification statistique du taux de réponse globale (TRG) n'a pas été atteinte (voir ci-dessous), les résultats relatifs à la SG pour la comparaison entre l'ACA et le CHL-OBI sont considérés comme descriptifs d'après l'analyse statistique hiérarchique. Les données sur la SG sont incomplètes et la SG médiane n'a été atteinte dans aucun des groupes de traitement. En tout, neuf patients (5,0 %) sont décédés dans le groupe ACA-OBI, 11 (6,1 %) dans le groupe ACA, et 17 (9,6 %) dans le groupe CHL-OBI. La tendance concernant la SG donne l'avantage à l'ACA-OBI (RRI de 0,47; IC à 95 % de 0,21 à 1,06; $p < 0,0001$) et à l'ACA (RRI de 0,60; IC à 95 % de 0,28 à 1,27) comparativement au CHL-OBI.

Les résultats des analyses par sous-groupes prédéfinies pour la SSP évaluée par un CEI, définie par les caractéristiques démographiques et de la maladie montrent un bénéfice constant quant à la SSP en faveur de l'ACA-OBI et de l'ACA comparativement au CHL-OBI. Une analyse exploratoire à postériori a été réalisée pour comparer la SSP évaluée par un CEI entre les deux groupes de traitement par l'acalabrutinib. Elle montre une réduction du risque de progression de la maladie ou de décès (de 51 %) avec l'ACA-OBI comparativement à l'ACA (RRI de 0,49; IC à 95 % de 0,26 à 0,95). Aucune valeur de p n'a été assignée en raison de la nature exploratoire de cette analyse.

Un autre critère clé d'évaluation de l'efficacité de l'essai ELEVATE-TN est le TRG. Au moment de l'analyse intermédiaire, on note une différence absolue quant au TRG de 15 % entre les groupes ACA-OBI et CHL-OBI, ce qui est statistiquement significatif ($p < 0,0001$); le meilleur TRG observé dans le groupe ACA-OBI est supérieur, à 94 % (IC à 95 % de 89 à 97) à celui observé dans le groupe CHL-OBI, à 79 % (IC à 95 % de 72 à 84). Dans le groupe ACA, le TRG est de 86 % (IC à 95 % de 80 à 90), ce qui représente une augmentation absolue de 7 % par rapport au groupe CHL-OBI et n'atteint pas la signification statistique ($p = 0,08$).

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

(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 : toxicité inférieure de l'ACA en monothérapie par rapport à l'ACA-OBI et au CHL-OBI

Au total, 526 patients ont été inclus dans les analyses de l'innocuité dans l'essai ELEVATE-TN, et ces patients ont été répartis comme suit : 178 dans le groupe ACA-OBI, 179 dans le groupe ACA et 169 dans le groupe CHL-OBI. La durée médiane du traitement par l'ACA était de 27,7 mois dans les deux groupes du traitement par l'ACA; celle du traitement par l'obinutuzumab était de 5,5 mois dans le groupe de l'ACA-OBI et de 5,6 mois dans le groupe du CHL-OBI, et celle du traitement par le chlorambucil était de 5,5 mois dans le groupe du CHL-OBI. À la date limite de collecte des données, une proportion similaire de patients dans les groupes traités par l'acalabrutinib recevaient leur traitement actif (79,3 %) mais aucun patient ne recevait le CHL-OBI. En tout, 45 patients (25,4 %) sont passés du CHL-OBI à l'ACA. Dans l'ensemble, un faible pourcentage de patients a reçu un traitement après l'arrêt des médicaments à l'étude, soit 2,8 % dans le groupe ACA-OBI, 6,1 % dans le groupe ACA et 5,6 % dans le groupe CHL-OBI.

Une proportion similaire de patients a présenté des EI, tous grades confondus, dans les trois groupes de traitement (ACA-OBI : 96,1 %, ACA : 95,0 % et CHL-OBI : 98,8 %). Dans les groupes ACA-OBI et ACA, les EI les plus courants, tous grades confondus, sont les céphalées (ACA-OBI : 39,9 %; ACA : 36,9 %) et la diarrhée (ACA-OBI : 38,8 %; ACA : 34,1 %). Ces EI sont suivis par la neutropénie (31,5 %), la fatigue (28,1 %) et la contusion (23,6 %) dans le groupe ACA-OBI; et par la nausée (22,3 %), la fatigue (18,4 %), la toux (18,4 %) et l'infection des voies respiratoires supérieures (18,4 %) dans le groupe ACA. Dans le groupe CHL-OBI, les EI les plus fréquents, tous grades confondus, sont la neutropénie (45,0 %), les réactions liées aux perfusions (39,6 %), la nausée (31,4 %), la diarrhée (21,3 %) et la pyrexie (20,7 %).

Les EI de grade 3 ou plus ont été plus fréquents dans les groupes ACA-OBI (70,2 %) et CHL-OBI (69,8 %) que dans le groupe ACA (49,7 %). Les EI de grade 3 ou plus les plus courants dans les groupes ACA-OBI et CHL-OBI comprennent la neutropénie (ACA-OBI : 29,8 %; CHL-OBI : 41,4 %), la thrombopénie (ACA-OBI : 8,4 %, CHL-OBI : 11,8 %) et l'anémie (ACA-OBI : 5,6 %; CHL-OBI : 7,1 %). On note que leur fréquence est supérieure dans le groupe CHL-OBI. Dans le groupe ACA, les EI de grade 3 ou plus les plus fréquents sont la neutropénie (9,5 %) et l'anémie (6,7 %). Les EIG tous grades confondus ont été plus fréquents dans le groupe ACA-OBI (38,8 %) que dans les groupes ACA (31,8 %) et CHL-OBI (21,9 %). La pneumonie, quel qu'en soit le grade, est l'EIG le plus fréquent, et on rapporte des EIG de grade 3 ou plus dans les groupes ACA-OBI (tous grades confondus : 6,7 %; grade \geq 3 : 4,5 %) et ACA (tous grades confondus : 2,8 %; grade \geq 3 : 2,2 %). Dans le groupe CHL-OBI, les EIG les plus courants sont le syndrome de lyse tumorale (4,7 %; grade \geq 3 dans tous les cas) et la neutropénie fébrile (4,1 %; grade \geq 3 dans tous les cas).

Les événements cardiaques, tous grades confondus, sont rapportés chez une proportion similaire de patients dans les groupes ACA-OBI (14,0 %) et ACA (14,0 %), mais à une fréquence plus faible dans le groupe CHL-OBI (7,7 %). De même, on note des saignements tous grades confondus (ACA-OBI : 42,7 %; ACA : 39,1 %) et des infections tous grades confondus (ACA-OBI : 69,1 %; ACA : 65,4 %) chez une plus forte proportion de patients dans les groupes de traitement par l'acalabrutinib comparativement au groupe CHL-OBI (saignements : 11,8 %; infections : 43,8 %).

Plus de patients ont dû interrompre le traitement par l'acalabrutinib en raison d'un EI dans le groupe ACA-OBI (n = 60; 33,7 %), par rapport au groupe ACA (n = 28; 15,6 %). Une proportion similaire a interrompu le traitement par l'obinutuzumab dans les groupes ACA-OBI (n = 18; 10,1 %) et CHL-OBI (n = 21; 12,4 %). Également, plus de patients dans le groupe ACA-OBI ont nécessité une réduction de la dose d'acalabrutinib en raison d'un EI (n = 14; 7,9 %) comparativement au groupe ACA (n = 5; 2,8 %). Les réductions de la dose d'obinutuzumab n'étaient pas permises dans l'essai. Dans le groupe ACA-OBI, 11,2 % des patients ont abandonné le traitement en raison d'un EI, comparativement à 8,9 % dans le groupe ACA et à 14,1 % dans le groupe CHL-OBI.

On rapporte 21 décès (3,9 %) attribués à des EI (survenus dans les 30 jours suivant l'administration de la dernière dose du traitement et au-delà de 30 jours), dont 4 dans le groupe ACA-OBI, 6 dans le groupe ACA et 11 dans le groupe CHL-OBI.

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 ELEVATE-TN 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 biais dus aux cointerventions), 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 influé sur l'évaluation de résultats plutôt 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 TRG évalué par un CEI et la SG, aient subi l'influence du plan de l'essai, car le CEI ne connaissait pas le traitement 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 (continue avec l'acalabrutinib; de durée fixe avec le CHL-OBI). Cette exposition plus longue au traitement peut entraîner un biais qui donne l'avantage aux groupes 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 CHL-OBI 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 CHL-OBI 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 CHL-OBI 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.
- Les données sur la SG sont considérées comme incomplètes et non interprétables au moment de l'analyse primaire de l'efficacité, compte tenu du faible nombre d'événements et du fait que la SG médiane n'a été atteinte dans aucun des groupes de traitement. En outre, les données de l'essai sur la SG à long terme peuvent avoir subi l'influence de facteurs de confusion comme le passage du traitement CHL-OBI à l'ACA et le recours à d'autres traitements après la fin de l'essai.
- Dans l'essai ELEVATE-TN, l'acalabrutinib s'est avéré efficace sans égard à la présence de caractéristiques moléculaires associées à un risque élevé chez les patients. Dans la pratique clinique canadienne actuelle, le comparateur le plus pertinent dans ce sous-groupe de patients est l'ibrutinib et non le CHL-OBI. En l'absence d'essai de comparaison directe entre les schémas à base d'acalabrutinib et l'ibrutinib, le promoteur a présenté plusieurs CIA qui comparent indirectement l'efficacité et l'innocuité de l'ACA (en monothérapie) et de l'ACA-OBI à celles de l'ibrutinib et d'autres comparateurs pertinents dans le traitement de la LLC jamais encore traitée. Après appariement des patients de l'essai ELEVATE-TN et des patients de cinq essais comparateurs (RESONATE-2, ILLUMINATE, CLL-14, ALLIANCE et CLL 11) en fonction du résumé des caractéristiques initiales, les résultats de la CIA montrent que l'ACA présente une efficacité clinique (SSP et SG) comparable à celle de l'ibrutinib en monothérapie, et est associé à une amélioration statistiquement significative de l'efficacité clinique (SSP ou SG), comparativement à l'ibrutinib en combinaison avec l'obinutuzumab (IBR-OBI), au BEN-RIT, au CHL-RIT, ainsi qu'au vénétoclax en combinaison avec l'obinutuzumab (VEN-OBI). Les résultats montrent également que l'ACA-OBI est comparable à l'ibrutinib, à l'IBR-OBI et au VEN-OBI sur le plan de l'efficacité (SSP et SG), et qu'il est associé à une amélioration statistiquement significative de l'efficacité clinique (SSP) comparativement au BEN-RIT et au CHL-RIT. En ce qui concerne l'innocuité, les résultats de la CIA semblent indiquer que l'ACA a une probabilité inférieure de causer des EI tels que l'hémorragie majeure tous grades confondus, et la fibrillation atriale et l'hypertension de grade 3 ou 4, par rapport à l'ibrutinib, à l'IBR-OBI et au BEN-RIT, ainsi que la neutropénie et les infections, tous grades confondus, comparativement au VEN-OBI et au CHL-RIT. En revanche, il entraîne une hausse statistiquement significative de la leucopénie par rapport au VEN-OBI et au CHL-RIT. L'ACA-OBI est associé à une plus faible probabilité de causer une fibrillation atriale, tous grades confondus, par comparaison avec l'IBR-OBI et le BEN-RIT, et une neutropénie de grade 3 ou 4 par comparaison avec le VEN-OBI. Il entraîne cependant une augmentation statistiquement significative de la neutropénie par rapport à l'ibrutinib, et de la leucopénie par rapport au VEN-OBI et au CHL-RIT. L'équipe des spécialistes de la méthodologie relève plusieurs limites dans les CIA présentées, notamment l'utilisation d'analyses non ancrées, l'hétérogénéité des essais retenus sur le plan des caractéristiques des patients et des études, ainsi que la réduction de la taille de l'échantillon provenant de l'essai ELEVATE-TN dans les diverses comparaisons effectuées après l'appariement, ce qui laisse penser qu'il existe des différences importantes entre les patients de l'essai ELEVATE-TN et ceux des essais comparateurs, ce qui pourrait poser problème si on tente de généraliser les résultats obtenus chez les patients de l'essai ELEVATE-TN inclus dans les CIA à l'ensemble de la population 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 chronique 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. Chez les patients qui ne tolèrent pas les traitements à base de fludarabine, on utilise souvent le CHL-OBI en première intention. Cependant, depuis quelques années, les cliniciens ont accès à des thérapies ciblées qu'ils tendent à privilégier, car elles sont plus efficaces et mieux tolérées par les patients, qu'ils présentent ou non des caractéristiques associées à un risque élevé. L'ibrutinib est un inhibiteur de la BTK de première génération qui fait l'objet d'un remboursement dans bon nombre de provinces et de territoires canadiens dans le traitement de

première intention chez les patients porteurs d'anomalies cytogénétiques les exposant à un risque élevé. On l'utilise également chez les patients non porteurs d'anomalies cytogénétiques associées à un risque élevé mais qui ne sont pas en bonne forme physique, bien que dans une moindre mesure, comme il n'est pas remboursé par tous les régimes publics à travers le Canada. Les schémas BEN-RIT et CHL-RIT figurent parmi les autres traitements qui bénéficient d'un remboursement par les régimes publics. Même s'il existe des traitements très efficaces contre la LLC jamais encore traitée, il est souhaitable de pouvoir offrir des options thérapeutiques qui sont associées à moins d'effets toxiques, à une meilleure tolérabilité et à un moindre coût, et qui permettent également de répondre de la manière la plus satisfaisante possible aux besoins et préférences individuels des patients. L'acalabrutinib, qui est un inhibiteur de la BTK de deuxième génération, offre une autre option associée à moins d'effets hors cible sur d'autres kinases, ce qui, en théorie, devrait permettre d'améliorer le profil d'EI par rapport à l'ibrutinib, et d'offrir aux patients une solution de rechange en cas de contre-indications à des médicaments au sein de la même classe thérapeutique.

Commentaires de cliniciens inscrits : l'acalabrutinib efficace sans égard aux caractéristiques associées à un risque élevé; préférence de la plupart des cliniciens pour la monothérapie

L'ACMTS a reçu deux exposés de cliniciens dans le cadre de l'examen de l'acalabrutinib dans le traitement de la LLC jamais encore traitée; l'un a été rédigé par un clinicien d'Action Cancer Ontario (ACO) et l'autre par sept cliniciens au nom de Lymphome Canada. Tous les cliniciens de Lymphome Canada rapportent avoir utilisé l'acalabrutinib dans le cadre du traitement de la LLC, information que le clinicien d'ACO n'a pas transmise. Les cliniciens notent que les comparateurs appropriés dans le cadre du traitement de première intention chez des patients exposés à un risque élevé sont le CHL-OBI et l'ibrutinib. Selon eux, la fludarabine n'est pas indiquée chez environ 50 % des patients au Canada, qui reçoivent alors l'ibrutinib en monothérapie comme traitement de première intention, même si le remboursement de ce médicament varie selon la province ou le territoire.

D'après la rétroaction des cliniciens, les données actuelles semblent indiquer que l'acalabrutinib est efficace chez tous les patients atteints de LLC à qui la fludarabine ne convient pas, qu'ils présentent ou non des caractéristiques associées à un risque élevé. Cependant, les avis divergent sur la question du traitement à privilégier dans la prise en charge de première intention de la LLC entre l'ACA en monothérapie et l'ACA-OBI. Les cliniciens de Lymphome Canada estiment que les données sur l'ACA-OBI ne sont pas assez solides pour justifier les coûts supplémentaires et la toxicité du traitement combiné et ils ne prévoient l'utiliser chez aucun groupe de patients compte tenu des données probantes actuelles. Cependant, le clinicien d'ACO estime que si l'on se base sur les résultats de l'essai pivot, le traitement à privilégier serait l'ACA-OBI, et qu'il remplacerait le CHL-OBI actuellement utilisé comme traitement de référence. Le fait de ne pas pouvoir administrer aux patients un inhibiteur de la pompe à protons en même temps que l'acalabrutinib est noté comme étant un facteur dissuasif.

Les cliniciens indiquent préférer l'acalabrutinib à l'ibrutinib chez les patients d'un âge avancé qui présentent un risque d'événements cardiovasculaires (p. ex., fibrillation atriale et hypertension), en raison des taux de décès d'origine cardiaque rapportés avec l'ibrutinib. Hormis ces réserves, ils mentionnent qu'ils administreraient l'acalabrutinib à tout patient chez qui ils envisageraient un traitement par l'ibrutinib, car ils s'attendent à ce que l'acalabrutinib soit moins toxique mais tout aussi efficace.

Valeurs et attentes des patients

Expérience des patients atteints de LLC : 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 LLC/PAG, ont fourni conjointement des observations dans le cadre de l'examen sur l'acalabrutinib dans le traitement de la LLC jamais encore traitée. 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 relations intimes des patients.

Les patients rapportent avoir reçu en moyenne deux traitements antérieurs, le traitement le plus classique étant le schéma FCR suivi du BEN-RIT. 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, ce qui met en évidence 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, comme ils exigent moins de consultations cliniques, entraînent une diminution de la fatigue liée au traitement, permettent un rétablissement du niveau d'activité, sont tolérables et sont associés à une fréquence et à un nombre moins élevés d'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, 22 avaient reçu l'ACA (en monothérapie), et neuf, l'ACA-OBI, en première intention. Plus des deux tiers des patients ayant reçu l'ACA (68 %) et plus des trois quarts de ceux ayant reçu l'ACA-OBI (78 %) mentionnent que l'acalabrutinib a atténué tous leurs symptômes. Les seuls symptômes qui persistaient chez plus de 10 % des patients ayant reçu l'un ou l'autre des traitements sont la fatigue et le manque d'énergie (26 %). Parmi les patients ayant présenté des effets secondaires liés au traitement, les douleurs musculaires ou articulaires, et les céphalées sont les effets le plus souvent signalés dans les groupes ACA et ACA-OBI, respectivement. La diminution de la numération globulaire semble plus courante chez les patients recevant l'ACA-OBI que chez ceux recevant l'ACA; les premiers sont effectivement plus nombreux à présenter une anémie, une thrombopénie ou une neutropénie. Dans les deux groupes de patients, la fatigue est rapportée comme ayant des répercussions négatives « importantes » ou « très importantes » sur la QV, ce qui n'est jamais le cas pour les céphalées. Dans l'ensemble, l'acalabrutinib est présenté comme un traitement efficace ayant des effets secondaires légers et permettant de maintenir ou de retrouver une bonne QV.

ÉVALUATION ÉCONOMIQUE

L'acalabrutinib est offert en capsule de 100 mg pour administration orale, au prix soumis de 135,98 \$ la capsule. En monothérapie (ACA) ou en combinaison avec l'obinutuzumab (ACA-OBI), l'acalabrutinib à 100 mg est administré deux fois par jour jusqu'à la progression de la maladie. L'obinutuzumab (ACA-OBI) à 1 000 mg est administré par voie intraveineuse toutes les quatre semaines pendant six cycles. Le coût du traitement par l'ACA par cycle de 28 jours est estimé à 7 615 \$. En combinaison avec l'obinutuzumab, le coût par cycle varie de 7 615 \$ à 24 049 \$.

Le promoteur a présenté une analyse coût/utilité comparant les coûts et les années de vie ajustées en fonction de la qualité (AVAQ) entre l'ACA et les options thérapeutiques actuellement à la disposition des patients atteints de LLC jamais encore traitée chez lesquels un schéma comportant de la fludarabine n'est pas indiqué (ibrutinib en monothérapie et CHL-OBI comme comparateurs de référence, BEN-RIT également inclus dans une analyse de scénario). Les coûts et les AVAQ sont modélisés sur un horizon temporel de 20 ans qui intègre la perspective d'un payeur public de soins de santé. La population modélisée est conforme à celle de l'essai ELEVATE-TN et à celle visée par la demande de remboursement du promoteur, mais non à celle visée par l'indication approuvée par Santé Canada, qui comprend tous les patients atteints de LLC jamais encore traitée. Le promoteur indique que l'acalabrutinib n'a pas été étudié dans la population plus vaste pour laquelle Santé Canada a approuvé le médicament, et qu'en raison du manque de données cliniques permettant de mener une analyse économique chez les patients candidats à un traitement à base de fludarabine, il ne peut fournir une telle analyse, ce qui semble être une justification raisonnable. Le promoteur a présenté des analyses de scénario sur l'ACA-OBI. Il a soumis un modèle semi-markovien à trois états pour le calcul des coûts associés à l'absence de progression de la maladie, à la progression de la maladie et au décès. Tous les patients entrent dans le modèle dans l'état de non-progression de la maladie et reçoivent un traitement de première intention jusqu'à la progression de la maladie ou au décès. Lorsque la maladie évolue (état de progression), ils reçoivent le traitement suivant. Les données sur le temps écoulé jusqu'à la progression de la maladie et celles sur le temps écoulé jusqu'au décès apportent des renseignements sur les probabilités de transition de l'état sans progression à l'état de progression, et de l'état de progression à l'état du décès, respectivement. Ces données estimées à l'aide de modèles de survie paramétriques ajustés en fonction des données obtenues chez les patients de l'essai ELEVATE-TN pour l'ACA, l'ACA-OBI et le CHL-OBI. L'efficacité comparative de l'ACA et de l'ACA-OBI, par rapport à l'ibrutinib ou au BEN-RIT, est tirée des CIA sous forme de RRI.

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

- L'efficacité comparative de l'acalabrutinib, avec ou sans obinutuzumab, par comparaison avec l'ibrutinib en monothérapie et avec le BEN-RIT provient de plusieurs CIA. La revue clinique de l'ACMTS met en lumière plusieurs préoccupations concernant la validité interne des résultats des CIA dues à l'importante hétérogénéité des populations incluses, à des différences tenant aux facteurs de modification et aux plans des études retenues.
- Le modèle présenté applique des courbes fixes pour le temps écoulé jusqu'à la progression de la maladie et le temps écoulé jusqu'au décès, basées sur la SSP et la SG, et ces courbes intègrent des RRI entre les interventions, de sorte qu'il est impossible d'effectuer des analyses de scénarios essentielles ou d'évaluer les incertitudes structurelles du modèle.

Étant donné la portée limitée des données cliniques comparatives, le rapport cout/efficacité de l'acalabrutinib, en monothérapie ou en combinaison avec l'obinutuzumab, chez les patients atteints de LLC jamais encore traitée qui sont admissibles à la fludarabine est inconnu. En outre, l'ACMTS n'a pas été en mesure d'effectuer des analyses séquentielles prenant en ligne de compte le comparateur le plus pertinent actuellement offert (ibrutinib) en raison de l'utilisation, par le promoteur, de plusieurs CIA aux fins de l'analyse de l'efficacité comparative. Ces CIA sont associées à une incertitude sur le plan de la méthodologie utilisée, de sorte que toute différence concernant l'ampleur de l'effet des traitements est inconnue. Par conséquent, les nouvelles analyses de l'ACMTS qui ont pris en ligne de compte certaines corrections au modèle et utilisé d'autres sources de couts n'ont pas permis de pallier les principales limites relevées.

La comparaison de l'ACA avec le CHL-OBI (et avec l'ACA-OBI), qui se fonde sur les meilleures données disponibles, tirées de l'essai ELEVATE-TN, indique que l'ACA est plus efficace et plus cher que le CHL-OBI (rapport cout/efficacité différentiel [RCED] de 65 672 \$ par AVAQ), et est associé à un gain d'AVAQ supérieur et à une réduction des couts par rapport à l'ACA-OBI (traitement dominant). Pour atteindre un RCED de 50 000 \$ par AVAQ pour l'ACA comparativement au CHL-OBI, il est nécessaire de réduire le prix de l'acalabrutinib d'au moins 4 %.

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 soumise par le promoteur est associée à une incertitude importante due aux renseignements limités dont on dispose sur les principaux déterminants du modèle, notamment la taille de la population, l'utilisation des traitements et les possibilités de substitution, ainsi que l'administration de l'acalabrutinib en combinaison avec d'autres médicaments. Les nouvelles analyses de l'ACMTS indiquent que, d'après les prix soumis et accessibles au public, l'impact budgétaire estimé pourrait varier de 225 335 \$ à 400 259 \$ sur trois ans dans la population répondant aux critères de la demande de remboursement, mais qu'il pourrait être supérieur si l'acalabrutinib se substitue à des traitements autres que l'ibrutinib. 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 :

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	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.

Tous les membres ont participé aux délibérations et au vote sur la recommandation finale, 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.

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 jamais encore traitée, aucun membre n'est en conflit d'intérêts réel, possible ou perçu, et conformément aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts du PPEA, aucun membre n'a été exclu du vote.

Sources d'information consultées

Pour éclairer ses délibérations, le CEEP a à sa disposition le rapport d'orientation clinique et le rapport d'orientation économique du PPEA, qui comprennent le résumé des observations de groupes de défense des intérêts de 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 certaines données relatives aux résultats rapportés par les patients sur la QV; 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 promet 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 les patients atteints d'une LLC jamais encore traitée chez qui un traitement à base de fludarabine n'est pas indiqué. Le GCP aimerait savoir si les patients suivants sont admissibles à un traitement de première intention par l'acalabrutinib :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les patients ayant un indice fonctionnel ECOG supérieur à 2 • Les patients de plus de 65 ans qui ne répondent pas aux critères d'admissibilité suivants de l'essai : <ol style="list-style-type: none"> a) clairance de la créatinine entre 30 et 69 ml/min OU b) score supérieur à six sur l'échelle Cumulative Illness Rating Scale-Geriatric. • Les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/minute • Les patients ayant une numération plaquettaire inférieure à $25 \times 10^9/L$ et une moelle osseuse hypercellulaire • Les patients atteints d'une LLC n'exprimant pas la protéine CD20 	<ul style="list-style-type: none"> • Sur la base des critères d'admissibilité de l'essai ELEVATE-TN, 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. • Le CEEP partage l'avis du GOC indiquant que les patients ayant un score CIRS-G < 7 et dont le fonctionnement rénal est suffisamment préservé (c.-à-d. clairance de la créatinine > 69 ml/min) pourraient être admissibles à un traitement plus intensif tel que le BEN-RIT. Le BEN-RIT n'a pas été directement comparé à l'acalabrutinib et on ignore donc si les patients admissibles au BEN-RIT tireraient un bénéfice clinique équivalent ou supérieur d'un traitement par l'acalabrutinib. • Étant donné que l'innocuité et l'efficacité de l'acalabrutinib n'ont pas été établies chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min, le CEEP considère ces patients inadmissibles au traitement par l'acalabrutinib. • Dans l'essai ELEVATE-TN, les patients devaient avoir une numération plaquettaire $\geq 50 \times 10^9/L$, ou $\geq 30 \times 10^9/L$ et présenter une atteinte médullaire confirmée. Ils devaient également ne pas avoir reçu de traitement de soutien par transfusion sept jours avant leur évaluation. Les patients présentant une thrombopénie nécessitant des transfusions ont été exclus de l'essai. L'innocuité et l'efficacité de l'acalabrutinib n'ont pas été établies chez les patients présentant une insuffisance hématopoïétique et une thrombopénie associée et qui présentent un risque élevé de saignements. Par conséquent, en accord avec le GOC, le CEEP estime que l'on peut envisager un traitement par l'acalabrutinib chez les patients dont l'état clinique est stable et qui ne manifestent pas de saignements, à condition de faire preuve de vigilance sur le plan clinique et d'évaluer soigneusement le rapport risques-avantages du traitement avant sa mise en route. Une autre option serait d'envisager un traitement de réduction tumorale de courte durée par une intervention ne provoquant que peu ou pas de myélosuppression (p. ex., une éventuelle corticothérapie), suivie de l'instauration de l'acalabrutinib si la numération plaquettaire s'améliore. • Le CEEP est de l'avis du GOC indiquant que les patients admissibles au traitement par l'acalabrutinib devront répondre aux critères de l'OMS relatifs à la LLC. Dans la LLC comparativement à d'autres troubles lymphoprolifératifs touchant les lymphocytes B

<ul style="list-style-type: none"> • Patients atteints d'une leucémie ou d'un lymphome connu du système nerveux central, d'une leucémie prolymphocytaire connue, d'un syndrome de Richter confirmé ou présumé 	<p>ou aux lymphocytes B normaux, l'expression de CD20 est typiquement faible, et peut même être négative dans de rares cas. Il est alors nécessaire de procéder à une évaluation hématopathologique effectuée par un spécialiste afin de s'assurer du diagnostic de LLC. Dans une telle situation, il serait raisonnable d'envisager un traitement par l'ACA en monothérapie.</p> <ul style="list-style-type: none"> • L'innocuité et l'efficacité de l'acalabrutinib n'ont pas été établies chez ces sous-groupes de patients atteints de LLC, ce qui amène le CEEP à considérer que ces patients ne sont pas admissibles au traitement par l'acalabrutinib.
Mise en œuvre	
<p>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. 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>	<p>Le CEEP convient que la définition de la progression de la maladie devrait se fonder sur les critères publiés de l'iwCLL (2018). Cependant, comme les inhibiteurs de la BCR, dont l'ACA, peuvent entraîner une lymphocytose, en particulier au cours des premiers mois du traitement (et ce, jusqu'à 12 mois après sa mise en route), une lymphocytose isolée, apparaissant rapidement après le début du traitement, chez des patients se portant bien par ailleurs ne devrait pas être considérée comme un signe de progression de la LLC.</p> <p>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.</p>
Ordre et priorité des traitements	
<p>Le GCP souhaite obtenir des conseils sur la place appropriée du traitement par l'acalabrutinib, avec ou sans obinutuzumab, ainsi que sur la séquence globale d'administration de tous les traitements offerts dans la prise en charge de la LLC. En particulier, qu'en est-il des aspects suivants?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Utilisation préférentielle de l'acalabrutinib par rapport à l'ibrutinib chez les patients présentant un risque élevé, et de l'acalabrutinib, de l'ibrutinib, du BEN-RIT ou du CHL-OBI chez les patients inadmissibles au FCR. • Dans les cas où un traitement serait à privilégier, quelles seraient les options utilisées en cas d'intolérance ou de contreindication à ce traitement? • Utilisation de l'ACA-OBI. Une cohorte a reçu ce traitement combiné au cours de l'essai ELEVATE-TN. À l'heure actuelle, la population qui tirerait le plus grand bénéfice de l'ajout de l'obinutuzumab n'est pas clairement définie. Le GCP cherche également à établir s'il est possible d'arrêter ultérieurement le traitement par l'obinutuzumab, et quels facteurs liés au patient motiveraient une telle décision. • Séquence d'administration de l'ibrutinib et de l'acalabrutinib. Sait-on s'il existe une résistance croisée entre les inhibiteurs de la BTK? Cela permettrait de déterminer s'il est possible d'administrer l'ibrutinib après un échec du traitement par l'acalabrutinib et vice versa. 	<ul style="list-style-type: none"> • Le CEEP, en accord avec le GOC, indique qu'il n'existe pas à l'heure actuelle de données probantes robustes, directes ou indirectes, permettant de justifier l'usage préférentiel de l'acalabrutinib ou de l'ibrutinib, ou de l'acalabrutinib en première intention par rapport au BEN-RIT, chez les patients inadmissibles au schéma FCR. Sur la base des meilleurs résultats associés à la SSP rapportés dans l'essai ELEVATE-TN, l'acalabrutinib serait à privilégier par rapport au CHL-OBI. • Comme mentionné précédemment, le CEEP estime qu'il n'existe pas de préférence quant aux traitements. • Le CEEP, en accord avec le GOC, mentionne qu'il n'existe pas suffisamment de preuves en faveur de l'emploi de l'ACA-OBI par rapport à l'ACA en monothérapie. L'essai ELEVATE-TN n'avait pas la puissance nécessaire pour comparer l'ACA en monothérapie avec l'ACA-OBI. L'ACA-OBI a été associé à des effets toxiques importants, notamment la neutropénie, les infections et les réactions liées aux perfusions. Par ailleurs, comme l'obinutuzumab s'administre par perfusion intraveineuse, le traitement combiné est plus chronophage pour le patient, l'hôpital, la pharmacie et le personnel infirmier que la monothérapie. • Le CEEP et le GOC estiment qu'il existe peu de données probantes sur l'innocuité et l'efficacité d'un traitement par inhibiteur de la BTK après l'échec d'un autre médicament de la même classe. Par conséquent, en cas d'intolérance à l'acalabrutinib ou d'échec de ce traitement en première intention, on devrait plutôt envisager de recourir à un médicament appartenant à une classe différente. En ce

<ul style="list-style-type: none"> • Traitements pertinents après l'échec du traitement par l'acalabrutinib, p. ex., VEN-RIT, BEN-RIT, CHL-OBI. 	<p>qui concerne le rôle de l'acalabrutinib en tant que traitement à administrer après l'ibrutinib lorsque celui-ci n'est pas toléré, le Comité précise que l'acalabrutinib est un inhibiteur plus spécifique (ciblé) de la BTK, qui est associé à moins d'effets hors cible sur d'autres kinases, ce qui, en théorie, devrait permettre d'améliorer le profil d'EI comparativement à 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, le CEEP et le GOC considèrent que le passage de l'ibrutinib à l'acalabrutinib s'avère raisonnable chez certains patients atteints de LLC en cas d'intolérance à l'ibrutinib, à condition de l'effectuer sous surveillance étroite en l'adaptant à chaque patient. Les substitutions de traitement dans l'autre sens (c.-à-d. le passage de l'acalabrutinib à l'ibrutinib) sont rares et peuvent être envisagées au cas par cas.</p> <ul style="list-style-type: none"> • En cas d'échec du traitement par l'acalabrutinib (c.-à-d. en l'absence de réponse au traitement ou en cas de progression de la LLC), le choix du traitement ultérieur dépendra de plusieurs facteurs liés au patient et à la maladie. Le CEEP et le GOC indiquent que l'approche optimale consiste à choisir un médicament d'une classe différente qui a des chances d'être actif contre la LLC, comme le vénétoclax (avec ou sans rituximab), l'idélalisib ou une thérapie cellulaire.
--	---

ACA : acalabrutinib; ACA-OBI : acalabrutinib en combinaison avec l'obinutuzumab; BEN-RIT : bendamustine en combinaison avec le rituximab; CEEP : Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS; CHL-OBI : chlorambucil en combinaison avec l'obinutuzumab; FCR : fludarabine, cyclophosphamide et rituximab; GCP : Groupe consultatif provincial; GOC : groupe d'orientation clinique; IgHV : chaîne lourde des immunoglobulines; LLC : leucémie lymphoïde chronique; VEN-RIT : vénétoclax en combinaison avec le rituximab.