

## COMITÉ D'EXPERTS EN EXAMEN DU PPEA (CEEP)

### Recommandation finale au sujet du vénétoclax (Venclexta) dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique

<b>Médicament</b>	Vénétoclax (Venclexta)
<b>Critère de remboursement demandé</b>	En monothérapie dans le traitement des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) ayant déjà reçu au moins un traitement et n'ayant pas répondu à un traitement par inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B
<b>Demandeur</b>	AbbVie Corporation
<b>Fabricant</b>	AbbVie Corporation
<b>Date de l'avis de conformité</b>	30 septembre 2016
<b>Date de présentation de la demande</b>	10 juillet 2017
<b>Parution de la recommandation initiale</b>	30 novembre 2017
<b>Parution de la recommandation finale</b>	2 mars 2018

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

### Recommandation finale du CEEP

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

<b>Cout du médicament</b>	
<b>Cout approximatif du médicament par patient, par mois (28 jours) :</b>	Le vénétoclax (Venclexta) coûte 6,80 \$ pour 10 mg, 33,99 \$ pour 50 mg et 67,99 \$ pour 100 mg. Augmentation graduelle de la dose : 62,89 \$ par jour et 1 760,88 \$ par cycle de 28 jours. Doses suivantes : 271,95 \$ par jour et 7 614,60 \$ par cycle de 28 jours.

<b>Recommandation du CEEP</b>	<p>Le Comité d'experts en examen du PPEA (CEEP) recommande le remboursement du vénétoclax (Venclexta) dans le traitement des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur et n'ayant pas répondu à un traitement par inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B sous réserve de la condition suivante :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• une amélioration du rapport cout/efficacité, qui se traduirait par une réduction substantielle du prix jusqu'à ce que l'on dispose de données cliniques plus fiables qui devront faire l'objet d'une nouvelle évaluation.</li> </ul> <p>Si la condition susmentionnée n'est pas remplie, le CEEP ne préconise pas le remboursement du médicament. Le traitement devrait être accordé aux patients dont l'indice fonctionnel est satisfaisant et il devrait se poursuivre jusqu'à l'observation d'une progression de la maladie ou d'une toxicité inacceptable.</p> <p>Le CEEP formule cette recommandation parce qu'il considère que le vénétoclax peut procurer un bénéfice clinique net. Le Comité reconnaît qu'il existe des besoins à combler dans cette population de patients qui ne disposent d'aucune autre option thérapeutique efficace en dernière intention, et chez lesquels l'évolution clinique d'une LLC récidivante ou réfractaire à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B est rapide. Le CEEP a également tenu compte de la pertinence des améliorations des taux de survie globale et de survie sans progression à un an, relevées dans le cadre de l'étude pivot M14-032 et étayées par des données historiques. Le Comité a également examiné le profil d'effets secondaires du médicament, qu'il considère comme étant maîtrisables.</p> <p>Le CEEP conclut que le vénétoclax répond aux attentes des patients en offrant une nouvelle option de traitement qui permet de maîtriser la maladie, d'améliorer certains aspects de la qualité de vie (QdV), et dont l'administration par voie orale facilite l'utilisation.</p> <p>Cependant, en raison du plan non randomisé et non comparatif de l'étude de phase II, l'ampleur du bénéfice clinique du vénétoclax est incertaine, et du fait même, son rapport cout/efficacité différentiel. À cause de cette incertitude, la fourchette des estimations du rapport cout/efficacité différentiel du médicament est vaste. Le CEEP considère qu'au prix soumis, le vénétoclax n'est pas rentable, et il attire également l'attention sur la sous-estimation possible et substantielle de l'impact budgétaire du traitement par le vénétoclax.</p>
	<p><b>Prochaines étapes possibles pour les parties prenantes</b></p> <p><b>Négociations tarifaires visant à améliorer le rapport cout/efficacité</b></p> <p>Le CEEP ayant conclu au bénéfice clinique net possible du traitement par le vénétoclax de la LLC préalablement traitée et réfractaire à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B, il recommande aux autorités sanitaires de négocier des ententes de prix</p>

ou des structures de cout afin de parvenir à un niveau acceptable de rentabilité du médicament.

**S'assurer que des données probantes démontrent l'efficacité clinique et la rentabilité du traitement**

Le CEEP indique que l'étude M14-032 devrait se terminer en fin d'année 2018. Compte tenu de la forte incertitude associée à l'ampleur du bénéfice clinique et de la rentabilité du traitement par le vénétoclax, les autorités sanitaires devraient envisager de rembourser le traitement pendant un temps limité, et de réévaluer son efficacité, son innocuité et sa rentabilité lorsque les derniers résultats de l'étude M14-032 seront publiés, ou que d'autres données plus fiables seront fournies par le demandeur. Le CEEP précise que cette approche favoriserait l'accès équitable et opportun à des traitements prometteurs tout en veillant à ce que l'efficacité, l'innocuité et la rentabilité du traitement pour lequel on sollicite un remboursement par les régimes publics soient démontrées avec le degré de rigueur nécessaire.

**Facteurs ayant des répercussions sur l'impact budgétaire et la faisabilité de l'adoption**

Le CEEP note que l'impact budgétaire du traitement par le vénétoclax risque d'être élevé en raison de la prévalence importante de la LLC récidivante ou réfractaire à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B. Le CEEP note également que l'analyse d'impact budgétaire (AIB) tient compte uniquement des patients dont la maladie a récidivé après un traitement antérieur par l'ibrutinib ou est devenue réfractaire à un tel traitement; on s'attend cependant à ce que la plupart des patients admissibles au traitement par le vénétoclax soient des patients intolérants à l'ibrutinib administré antérieurement. Comme l'AIB ne prend pas en compte cette population de patients intolérants à l'ibrutinib, le CEEP partage les réserves du Groupe d'orientation économique (GOE) concernant la sous-estimation substantielle vraisemblable des résultats de l'AIB.

**Surveillance du syndrome de lyse tumorale**

Le CEEP reconnaît que le triage approprié des patients et la planification adéquate des bilans sanguins, y compris les analyses de biochimie, permettent actuellement de bien maîtriser le syndrome de lyse tumorale (SLT). Le Comité fait cependant remarquer que les centres dotés de pharmacies pouvant assurer une prise en charge adéquate des effets toxiques possibles du traitement pendant la phase d'augmentation de la dose sont les mieux placés pour gérer ce volet de la surveillance. Malgré ceci, le CEEP précise que, dans certains cas, le traitement des patients ayant un risque élevé de SLT devra se faire en milieu hospitalier.

## 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 :

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

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est une leucémie répandue, caractérisée par une longue évolution naturelle. Chaque année, environ 2 400 Canadiens reçoivent un diagnostic de LLC, et 650 en meurent; l'âge médian au diagnostic est de 72 ans. Il n'existe actuellement aucun consensus en ce qui concerne les options de traitement des patients qui ont déjà été traités par l'ibrutinib ou l'idélalisib et qui ont présenté une récurrence au cours du traitement ou une progression de la maladie après l'arrêt de l'un ou l'autre de ces médicaments. Les traitements dont on dispose peuvent inclure le rituximab en monothérapie ou en association avec une forte dose de méthylprednisolone. Chez les patients qui présentent une maladie récidivante ou réfractaire, les taux de réponse globale médians sont faibles (de 20 % à 50 %), et la survie sans progression (SSP) est généralement inférieure à six mois. Le pronostic de certains sous-groupes de patients atteints de LLC, notamment ceux qui présentent une maladie à risque élevé — avec délétion 17p13.1, ou del(17p) — est particulièrement défavorable, en raison de la résistance à la chimio-immunothérapie classique de ces mutations et du manque de médicaments efficaces pour ces patients dont la maladie connaît une progression rapide. Le CEEP conclut donc à la nécessité de trouver d'autres options de traitement efficace pour cette population de patients, notamment en présence de délétion 17p.

La revue systématique du PPEA a retenu un essai clinique ouvert de phase II, non randomisé et non comparatif (étude M14-032), qui évalue l'efficacité et l'innocuité du traitement par le vénétoclax chez des patients atteints de LLC qui ont déjà été traités par l'ibrutinib ou l'idélalisib et qui ont présenté une récurrence en cours de traitement ou une progression de la maladie après l'arrêt de l'un ou l'autre de ces médicaments. Durant les délibérations portant sur la recommandation initiale, le CEEP a estimé que l'étude M14-032 établissait l'activité biologique prometteuse du vénétoclax compte tenu des améliorations du taux de réponse objective (TRO). Cependant, il n'était pas convaincu que les données probantes existantes permettaient de montrer un bénéfice clinique global net de ce traitement par rapport aux autres traitements offerts. À l'époque, le Comité n'avait pas pu tirer de conclusion sur l'efficacité comparative du vénétoclax dans cette population de patients en raison de l'absence de données sur la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG) à plus longue échéance, du caractère provisoire des données existantes, de la faisabilité de réaliser un essai randomisé sur cette maladie, de la brève période de suivi de l'essai et des faibles taux de réponse complète au traitement. Le CEEP avait également noté que les résultats des analyses rétrospectives de Mato et coll., bien que prometteurs, étaient sujets à divers types de biais et devaient donc être interprétés avec prudence. Au réexamen de la recommandation initiale, le CEEP a tenu compte de la rétroaction du demandeur, des cliniciens inscrits et de deux groupes de défense des intérêts des patients, ainsi que des éclaircissements fournis par le Groupe d'orientation clinique (GOC) du PPEA sur l'interprétation des données probantes existantes. Le CEEP précise que ses décisions doivent être équitables, transparentes, opportunes, mais aussi responsables envers les patients, les bailleurs de fonds du secteur de la santé et le public, tout en s'assurant que les traitements pour lesquels on envisage un remboursement par les régimes publics sont évalués avec la rigueur suffisante pour démontrer leur efficacité, leur innocuité et leur rentabilité. À la lumière des nombreux commentaires reçus, le CEEP a procédé à de nouvelles délibérations approfondies sur la robustesse des résultats relatifs à l'efficacité et à l'innocuité du vénétoclax fournis par l'étude M14-032, et des données historiques de l'étude de 2017 de Mato et ses collaborateurs. Ces délibérations ont également porté sur les besoins à combler dans cette population de patients et sur les préoccupations reliées à la faisabilité de réaliser un essai comparatif randomisé (ECR). Les délibérations sont résumées ci-dessous.

Après de nouvelles délibérations sur les résultats de l'étude M14-032, le CEEP indique que, bien que les médianes de SSP et de SG n'aient pas été atteintes, les taux de SSP et de SG observés dans le cadre de cette étude après un an de traitement sont supérieurs à ceux déduits des données historiques. Le CEEP ajoute que les données historiques présentées dans le rapport d'orientation clinique du GOC et mentionnées dans les commentaires des parties prenantes, se fondent principalement sur les résultats obtenus avec des schémas de traitement non offerts au Canada (par exemple, l'idélalisib en association avec le rituximab à la suite d'un traitement par l'ibrutinib, la reprise de la chimio-immunothérapie ou l'administration précoce de vénétoclax). Par conséquent, l'ampleur de l'effet obtenu d'après les résultats historiques est probablement surestimée dans le contexte canadien. Sur la base de ces renseignements, le CEEP reconnaît l'importance que revêt l'amélioration des taux de SSP et de SG à un an observés dans le cadre de l'étude M14-032 lorsqu'on ne dispose pas d'autre option thérapeutique efficace et que l'évolution clinique de la maladie est rapide. Le CEEP rappelle cependant qu'il existe peu d'information sur la méthodologie utilisée pour l'analyse des données historiques de Mato et que les résultats pourraient comporter des

biais et doivent donc être interprétés avec prudence. Le CEEP considère également que le TRO mesuré dans cette population de patients au cours de l'étude M14-032 est élevé et que la rémission complète, même si elle survient dans un faible nombre de cas, n'est pas habituelle dans ce contexte. Le Comité estime donc que le TRO observé est probablement pertinent.

Les données accessibles au Comité lors des discussions portant sur la recommandation initiale couvraient l'intégralité de l'étude M14-32, qui a admis des patients dont le dernier traitement comportait un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B comme l'ibrutinib ou une association d'idélalisib et de rituximab. Le CEEP note qu'une analyse de sous-groupes de l'étude M14-032 portant sur des patients dont le dernier traitement par inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B était l'ibrutinib a été publiée après la parution de la recommandation initiale. Lors des nouvelles délibérations, le CEEP a estimé que cette analyse offrait une meilleure représentation du contexte canadien, qui privilégie le traitement par l'ibrutinib; le traitement d'association par l'idélalisib et le rituximab étant d'usage limité dans les provinces et les territoires canadiens. Les résultats de cette publication sont conformes aux résultats globaux observés dans le cadre des essais dont les données étaient accessibles aux examinateurs du PPEA au moment où la revue a débuté. La publication des derniers résultats de l'étude M14-32 est prévue à la fin de l'année 2018. Les membres du CEEP considèrent que ces données auraient plus de valeur si elles étaient accessibles plus tôt au cours de la revue. Fait notable, les données cliniques analysées dans le cadre des nouvelles discussions du CEEP n'étaient pas des données récentes.

Le CEEP rappelle que l'étude M14-032 évalue les résultats rapportés par les patients au moyen de divers questionnaires permettant de mesurer l'état de santé général, l'indice fonctionnel et les symptômes. L'analyse des résultats au sein de chaque cohorte de l'étude révèle des améliorations importantes sur le plan clinique des scores de la QdV sur plusieurs échelles. Le CEEP a examiné l'ensemble des données disponibles sur la QdV et rapporte que les mesures de ce paramètre montrent des changements variables, qui comprennent aussi bien des améliorations que des déclin depuis le début de l'étude. Lors de nouvelles délibérations sur le profil d'innocuité du vénétoclax, le CEEP a examiné plus en détail les commentaires des parties prenantes indiquant que le syndrome de lyse tumorale (SLT) bénéficie aujourd'hui d'une meilleure prise en charge dans la pratique clinique, car l'augmentation graduelle de la dose de vénétoclax permet de réduire au minimum les préoccupations liées à cette complication. La surveillance du SLT peut également se faire dans des laboratoires externes par le biais d'une surveillance étroite des paramètres cliniques et biochimiques. Dans l'ensemble, le CEEP explique qu'il est possible de prendre en charge les effets toxiques du vénétoclax, mais que les patients qui présentent un risque élevé de SLT pourraient nécessiter une hospitalisation.

Le CEEP a délibéré sur la généralisation des résultats de l'étude M14-032. À partir des observations du GOC et des discussions sur l'étude de 2017 de Mato et coll., le CEEP estime que l'intolérance à l'ibrutinib est probablement un motif plus fréquent d'arrêt du traitement que la progression de la maladie. Bien que l'étude M14-032 n'inclue pas de patients intolérants à leur dernier traitement par inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B, le Comité estime qu'il est possible de généraliser les résultats de l'étude à la population de patients qui ne tolèrent pas l'ibrutinib. En outre, les données historiques analysées par Mato et coll. donnent à penser que les patients qui présentent une intolérance à leur dernier traitement par inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B et qui reçoivent ultérieurement un traitement par le vénétoclax en retirent un bénéfice plus important. Le CEEP souligne toutefois que ce résultat reste incertain et qu'il est difficile d'en estimer l'ampleur. En outre, l'on dispose de peu d'information sur la méthodologie utilisée pour l'analyse des données historiques de Mato; il est possible que les résultats de cette analyse soient sujets à des biais et leur interprétation impose donc la prudence. En outre, le CEEP considère que les résultats de l'étude M14-032 ne doivent pas être généralisés aux patients qui n'ont pas reçu de chimio-immunothérapie (à l'exception de ceux porteurs de la délétion 17p), aux patients qui ne tolèrent pas l'ibrutinib en traitement de première intention (à l'exception de ceux porteurs de la délétion 17p), et aux patients qui n'ont pas encore reçu de traitement par inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B.

Le CEEP a également délibéré à nouveau sur les besoins à combler dans cette population et sur la faisabilité de réaliser un ECR. Le Comité reconnaît la force de l'argumentation présentée par le demandeur, les groupes de défense des intérêts des patients, les cliniciens inscrits ainsi que le GOC. Il rappelle que le pronostic de la LLC récidivante ou réfractaire à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B est défavorable et que les options de traitement sont limitées. Par conséquent, dans un contexte où les médicaments existants sont la plupart du temps utilisés à des fins palliatives, il est nécessaire de trouver des options de traitement efficace. À propos de la faisabilité de réaliser un ECR, le CEEP indique qu'une proportion importante des patients de l'étude M14-032 aurait pu être randomisée au départ pour recevoir soit les traitements à visée palliative jugés appropriés à l'époque, soit le vénétoclax. À la lumière des commentaires fournis par les parties prenantes et le GOC, il reconnaît qu'il n'y a plus d'état d'incertitude absolue justifiant la tenue d'un ECR, car la supériorité du vénétoclax comparativement à un traitement palliatif fait l'objet d'un consensus que la communauté médicale considère comme suffisant. Il indique également que son rôle en qualité d'organe d'évaluation des technologies de la santé est de déterminer le bénéfice clinique net et la rentabilité d'un médicament par rapport aux traitements offerts, en tenant compte de facteurs

comme les perspectives des patients et les données probantes cliniques. La fiabilité des données cliniques fournies influence considérablement la teneur de la recommandation qui en découle. Ayant tenu compte de ces facteurs, le CEEP rappelle que les conclusions que l'on peut tirer de données non comparatives de phase II ne sont pas aussi fiables que celles obtenues à partir d'ECR, si bien qu'il est difficile de déterminer l'ampleur de l'effet bénéfique du traitement par le vénétoclax à long terme. Il ajoute que les essais de phase II permettent de générer des hypothèses et que leur objectif est de déterminer s'ils produisent suffisamment de résultats prometteurs pour procéder à une étude de confirmation de phase III. Il considère que la production de données probantes conformément à la hiérarchie de conception des essais cliniques sert de référence, et il exprime ses inquiétudes au sujet du nombre croissant de décisions relatives à la réglementation et à l'évaluation de technologies de la santé qui doivent être prises à partir de données non comparatives de phase II et de données de suivi limitées. Après analyse approfondie de ces facteurs, le CEEP, convaincu par l'ensemble des données probantes et les commentaires reçus des parties prenantes, convient que le traitement par le vénétoclax peut procurer un bénéfice clinique global net chez cette population de patients. Il souligne cependant la forte incertitude associée à l'ampleur de l'effet bénéfique du traitement par le vénétoclax. À la lumière de ces discussions, le Comité indique que ses membres ainsi que les examinateurs du PPEA de l'ACMTS devraient avoir accès à davantage de données sur l'évaluation clinique et l'innocuité afin de pouvoir réévaluer leur décision, une fois que les derniers résultats de l'étude M14-032 ou des données cliniques plus robustes sur l'emploi du vénétoclax dans ce contexte auront été présentés.

Le CEEP a examiné un compte rendu commun de deux groupes de défense des intérêts des patients (Lymphome Canada [LC] et le Groupe de défense des patients de la LLC [CLLPAG]) concernant le vénétoclax; les patients souhaitent obtenir une nouvelle option de traitement qui leur permette de maîtriser la maladie et d'améliorer leur QdV, et qui soit plus facile à administrer que les traitements existants. Lors du réexamen de la recommandation initiale, le CEEP a reconnu que l'emploi du vénétoclax peut procurer un bénéfice clinique global net si l'on se fie aux taux de SSP et de SG obtenus à un an, ainsi qu'au TRO. D'après la rétroaction des groupes de défense des intérêts des patients, le fait que le vénétoclax prolonge la survie chez une grande proportion de patients représente un résultat important vu le sombre pronostic de la LLC et le manque d'options thérapeutiques efficaces. Ayant pris connaissance de cette rétroaction, le CEEP estime que le vénétoclax répond aux valeurs des patients en tant que traitement à prise voie orale assorti d'un profil de toxicité maîtrisable. Il fait cependant mention des variations de la QdV, qui comprend aussi bien des améliorations que des déclin depuis le début du traitement.

Le CEEP a comparé le vénétoclax au rituximab en monothérapie ou en association avec la méthylprednisolone à forte dose pour en déterminer la rentabilité. En l'absence d'une norme de soins établie, le CEEP estime qu'il est raisonnable d'utiliser le rituximab en monothérapie ou en association avec la méthylprednisolone à forte dose comme comparateurs. Bien que ces derniers soient considérés comme des options de traitement efficaces, le CEEP note que les estimations de l'effet clinique reposent en grande partie sur les taux de SSP et de SG constatés à court terme dans le cadre d'une étude non randomisée et l'extrapolation de ces taux au-delà de la période couverte par les données d'essais cliniques. Compte tenu de l'incertitude associée à ces estimations, le CEEP est d'accord avec le GOE qui, dans sa nouvelle analyse, étudie plus en détail les limites supérieure et inférieure de l'intervalle de confiance du rapport des risques instantanés de la SSP et de la SG. Il note que la SG a la plus grande incidence sur le rapport cout/efficacité différentiel (RCED). Par conséquent, en raison des limites inhérentes à l'utilisation de données cliniques sur le vénétoclax issues de groupes non randomisés et de l'absence de données à long terme sur l'effet bénéfique possible quant au gain de survie dans ce contexte, il est très difficile de déterminer la valeur réelle du RCED. Le CEEP estime que le vénétoclax au prix soumis n'est pas rentable par rapport aux autres traitements offerts. Lors du réexamen de la recommandation initiale, le CEEP a pris en compte la rétroaction du fabricant concernant la pertinence d'utiliser des analyses déterministes pour présenter les nouvelles estimations du GOE. Le CEEP est d'accord avec le commentaire du GOE expliquant que l'utilisation d'une analyse déterministe n'est pas idéale, comme le précisent les lignes directrices de l'ACMTS relatives à l'évaluation économique, qui recommandent d'utiliser une analyse probabiliste. En pareil cas, et vu le manque de données fiables, le CEEP approuve la méthode employée par le GOE pour analyser l'incertitude associée aux données disponibles sur les limites inférieure et supérieure des intervalles de confiance à 95 % des taux de SSP et de SG. Le GOE note également que l'analyse probabiliste utilisée ne permet pas de résoudre totalement cette incertitude. Par conséquent, la présentation d'une série d'analyses de scénarios appliqués aux intervalles de confiance à 95 % représente la meilleure stratégie d'étude du modèle soumis. À l'issue de l'examen des diverses valeurs de RCED obtenues à partir de la méthode employée par le GOE, le CEEP estime que le RCED se situe probablement près de la moyenne de ces valeurs. Le Comité estime que, même si l'on admet que le bénéfice sur la SG et la SSP est démontré, il est difficile d'en établir l'ampleur en l'absence de données à plus long terme. Il réitère donc sa conclusion selon laquelle le traitement par le vénétoclax n'est pas rentable au prix soumis. Il souligne que des données additionnelles sur le rapport cout/efficacité du vénétoclax devraient être mises à la disposition des examinateurs du PPEA de l'ACMTS aux fins de réévaluation, une fois que les derniers résultats de l'étude M14-032 ou des données cliniques plus fiables sur l'emploi du vénétoclax dans ce contexte auront été présentés. Dans l'attente de la publication de telles données, il recommande aux autorités sanitaires de rembourser le traitement par le vénétoclax pendant une période limitée. Cette stratégie, à son avis, favoriserait l'accès équitable et opportun à des traitements prometteurs tout en veillant à ce que l'efficacité

du traitement pour lequel on sollicite un remboursement par les régimes publics soit démontrée avec le degré de rigueur nécessaire.

Le CEEP a considéré la faisabilité de la mise en application d'une recommandation de remboursement du vénétoclax. Le Comité note que la prévalence de la LLC récidivante ou réfractaire à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B est importante et que de ce fait, on anticipe un impact budgétaire substantiel du remboursement du traitement par le vénétoclax. Le CEEP juge que cet impact sera plus élevé que prévu si l'on inclut dans la population de patients visée par le remboursement ceux qui ont présenté une intolérance à l'ibrutinib. L'AIB soumise ne prend pas en compte les patients intolérants à l'ibrutinib ou à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B, et ses résultats varient selon la part de marché du vénétoclax et le taux de cessation du traitement par ce médicament. Le CEEP estime donc qu'une réduction substantielle du prix du vénétoclax est nécessaire pour diminuer son impact budgétaire potentiel.

Lors du réexamen de la recommandation initiale, le CEEP a pris note de la rétroaction des parties prenantes précisant qu'il est possible de gérer les préoccupations liées au SLT. Le CEEP note que l'augmentation graduelle de la dose de vénétoclax réduit considérablement le risque de SLT et que l'on ne prévoit pas qu'il sera nécessaire d'hospitaliser tous les patients pour l'administration du traitement. La rétroaction des cliniciens inscrits et du GOC indique qu'une surveillance intensive des paramètres cliniques et biochimiques dans le cadre d'un traitement ambulatoire devrait suffire à cette fin.

## LES PREUVES EN BREF

Les délibérations du Comité d'experts en examen du Programme canadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS ont porté sur :

- La revue systématique du PPEA
- Des volets du rapport d'orientation clinique précisant le contexte clinique
- L'évaluation du modèle économique et de l'analyse d'impact budgétaire soumis par le fabricant
- Les recommandations du Groupe d'orientation clinique et du Groupe d'orientation économique du PPEA
- La présentation commune de deux groupes de défense des intérêts des patients : Lymphome Canada et le Groupe de défense des patients de la LLC
- Les commentaires des cliniciens inscrits
- Les renseignements fournis par le Groupe consultatif provincial (GCP) du PPEA.

Des commentaires sur la recommandation initiale du CEEP ont également été fournis par :

- Un groupe de défense des intérêts des patients (Groupe de défense des patients de la LLC)
- Les cliniciens inscrits (Hematology Drug Advisory Committee d'Action Cancer Ontario et des cliniciens à titre individuel)
- Le Groupe consultatif provincial (GCP)
- Le demandeur (AbbVie Corporation).

La recommandation initiale du CEEP préconisait de ne pas rembourser le traitement par le vénétoclax chez les patients atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) ayant déjà reçu au moins un traitement et n'ayant pas répondu à un traitement par inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B. D'après la rétroaction obtenue, le GCP appuie la recommandation initiale, tandis que le fabricant, le groupe de défense des intérêts des patients et les cliniciens inscrits y sont défavorables.

## Bénéfice clinique global

### Portée de la revue systématique du PPEA

La revue vise à évaluer l'innocuité et l'efficacité du vénétoclax (Venclexta) en monothérapie dans le traitement de la LLC déjà traitée et qui n'a pas répondu à un traitement par inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B.

### Études retenues : essai non randomisé, groupes parallèles, et résultats intermédiaires

La revue systématique du PPEA inclut un essai clinique non randomisé et non comparatif de phase II, mené en mode ouvert (étude M14-032), qui évalue le traitement par le vénétoclax chez des patients ayant déjà reçu un traitement par l'ibrutinib ou l'idécalisib et qui ont connu une récurrence en cours de traitement ou une progression de la maladie à l'arrêt de l'un ou l'autre des traitements. Bien que l'étude soit multicentrique, aucun site canadien n'y a participé. Le principal critère d'inclusion de l'étude est la présence d'une maladie récidivante ou réfractaire constituant une indication de traitement. La récurrence ou la résistance au traitement devait se produire après l'administration d'un inhibiteur de la signalisation du récepteur antigénique des cellules B tel que l'ibrutinib ou



l'idélalisib, et répondre à l'un des critères suivants : (1) échec du traitement par l'un de ces médicaments ou (2) progression de la maladie en cours de traitement ou suivant l'arrêt de l'un ou l'autre de ces traitements. Les données de l'étude M14-032 examinées dans le cadre de la délibération du CEEP sur la recommandation initiale provenaient d'une analyse intermédiaire n'ayant pas fait l'objet d'une évaluation par les pairs ni donné lieu à une publication.

Le CEEP indique que les résultats de l'analyse par sous-groupe de patients de l'étude M14-032 qui ont reçu l'ibrutinib comme dernier traitement par un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B ont été publiés depuis la parution de la recommandation initiale. Le CEEP estime que cette population de patients offre une meilleure représentation du contexte canadien, qui privilégie le traitement par l'ibrutinib; le traitement d'association par l'idélalisib et le rituximab étant d'usage limité dans les provinces et les territoires canadiens. La publication des derniers résultats de l'étude M14-32 est prévue à la fin de l'année 2018. Les membres du CEEP estiment que ces données auraient plus de valeur si elles étaient accessibles au cours de la revue.

La revue du PPEA fournit également des données contextuelles sur deux études rétrospectives. L'étude de Mato et coll. de 2016 (n = 178) examine les motifs d'abandon du traitement par inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B, l'évolution de la maladie après l'arrêt du traitement, et les effets de la séquence d'administration d'inhibiteurs du récepteur antigénique des cellules B sur les résultats. L'étude de Mato et coll. de 2017 (n = 683) examine les taux et motifs d'abandon du traitement en vue d'évaluer les résultats obtenus après l'arrêt du traitement et de déterminer la meilleure séquence d'administration des inhibiteurs de kinase et du vénétoclax. Dans les deux études, les données proviennent de la revue des dossiers, ainsi que de bases de données cliniques ou pathologiques d'établissements de soins de santé et de dossiers médicaux électroniques dans le cas de l'étude de 2017 de Mato et coll. Les deux études indiquent que, parmi les patients traités par un deuxième inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B, ceux qui n'ont pas toléré le premier ont eu une SSP plus longue que ceux chez lesquels la progression de la maladie a mené à l'arrêt du traitement. L'étude de 2017 de Mato et coll. conclut que l'ibrutinib semble être supérieur à l'idélalisib comme premier inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B administré et, qu'en cas d'échec du premier inhibiteur, d'autres inhibiteurs de ce récepteur ou le vénétoclax semblent supérieurs à la chimio-immunothérapie. Le vénétoclax pourrait en outre être supérieur à l'idélalisib après échec d'un traitement par l'ibrutinib. Le CEEP admet que les analyses rétrospectives sont sujettes à certains biais, comme des biais de déclaration, d'information et de sélection. Ces résultats, bien que prometteurs, doivent donc être interprétés avec prudence. Lors du réexamen de sa recommandation initiale, le CEEP a pris note de la rétroaction des parties prenantes concernant les résultats publiés par Mato et coll. Le Comité constate que les patients sur lesquels ces données historiques se basent ont reçu des traitements qui ne sont pas offerts au Canada (p. ex., l'association d'idélalisib et de rituximab après l'administration d'ibrutinib ou la reprise de la chimio-immunothérapie). Par conséquent, l'ampleur de l'effet des traitements comparateurs déterminée à partir de ces données historiques est probablement surestimée pour le contexte canadien. Malgré cela, le vénétoclax semble être supérieur aux médicaments non offerts au Canada. Le CEEP convient que l'effet bénéfique observé avec le vénétoclax à partir de ces données historiques concorde avec les résultats de l'étude M14-032, ce qui atteste de son importance. Le CEEP note en outre que ces résultats n'ont pas été confirmés par des essais cliniques comparatifs et il rappelle que les publications de Mato fournissent peu de renseignements sur la méthodologie utilisée. Ces résultats peuvent donc comporter des biais et leur interprétation impose la prudence.

### Population étudiée : LLC récidivante ou réfractaire à un traitement par l'ibrutinib ou l'idélalisib

L'étude M14-032 a recruté 127 patients : 43 dans le groupe A (patients atteints d'une LLC récidivante ou réfractaire après traitement par l'ibrutinib), 21 dans le groupe B (patients atteints d'une LLC récidivante ou réfractaire après traitement par l'idélalisib), et 63 dans la cohorte d'expansion (patients précédemment traités par l'ibrutinib [n = 53] ou l'idélalisib [n = 22]). En tout, 22 patients sur 127 (17,3 %) ont reçu un traitement par l'ibrutinib et un traitement par l'idélalisib. La plupart des patients ont un indice fonctionnel selon l'*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 0 (32,3 %) ou de 1 (59,1 %). Les patients ont été répartis dans trois catégories de risque selon leur charge tumorale avant l'administration du vénétoclax, et 35 patients sur 127 (28 %) présentent un risque élevé de SLT. Un total de 57 patients (44,9 %) sont porteurs de la délétion 17p13.1 (délétion 17p), d'une mutation TP53 ou des deux, dont le dépistage a été effectué dans le laboratoire local employé par les chercheurs. La plupart des patients sont des hommes (70,1 %), de race blanche (92,1 %), et 58,3 % ont 65 ans ou plus. Les résultats de l'étude M14-032, publiés dans *The Lancet Oncology* en décembre 2017, se fondent sur des données recueillies à la date limite non planifiée de juin 2017. Ces résultats concernent 91 patients (43 patients de la cohorte principale et 48 patients de la cohorte d'expansion) qui avaient déjà reçu un traitement par l'ibrutinib. Bien que l'étude dans l'ensemble compte 96 patients déjà traités par l'ibrutinib, les résultats publiés alors ne portent que sur 91 patients. On ignore pourquoi cinq patients ont été exclus de l'analyse et l'effet qu'aurait eu la prise en compte de ces patients sur les résultats de l'analyse de sous-groupes. Les caractéristiques initiales des patients ayant fait l'objet de l'analyse de sous-groupes sont semblables à celles rapportées dans l'étude globale.

Tous les patients ont reçu le vénétoclax en une dose quotidienne unique par voie orale, en commençant par une dose de 20 mg qui a été augmentée graduellement chaque semaine jusqu'à la dose cible de 400 mg sur une période



de quatre à cinq semaines. Les patients pouvaient continuer de recevoir le vénétoclax pendant un maximum de deux ans s'ils toléraient le médicament, ne présentaient pas de signes de progression de la maladie, et ne répondaient pas aux critères d'interruption du traitement. La durée médiane prévue du traitement était d'un an environ.

Pour réduire davantage le risque de SLT, les patients ont reçu un traitement hypouricémiant en prophylaxie au moins 72 heures avant l'administration de la première dose de vénétoclax, et ceux présentant une charge tumorale élevée étaient hospitalisés. Quelle que soit la catégorie de risque de SLT, les patients recevaient également une hydratation par voie orale débutant au moins 48 heures avant l'administration de chaque dose. Les patients qui n'étaient pas en mesure de maintenir une bonne hydratation par voie orale ou ceux qui présentaient un risque moyen ou élevé de SLT recevaient également une hydratation par voie intraveineuse. La surveillance du SLT était effectuée dès la première dose et à chaque augmentation de la dose, et tous les changements faisant état d'un risque accru de SLT étaient immédiatement résolus.

### Principaux résultats quant à l'efficacité : amélioration notable des taux de survie sans progression et de survie globale à un an

Les délibérations du CEEP ont porté sur le taux de réponse objective (TRO) en tant que critère principal d'évaluation de l'efficacité du traitement. Aucun plan formel d'analyse statistique des hypothèses a priori n'a été réalisé sur le TRO. Cependant, une taille d'échantillon de 60 patients assure que l'écart par rapport au taux réel est près de 14 % inférieur au taux observé, avec une confiance de 95 %.

Le TRO évalué par le chercheur est de 56,7 % (n = 72) chez tous les patients (intervalle de confiance à 95 % de 47,6 à 65,5). Parmi ces derniers, 8,7 % (n = 11) ont présenté une réponse complète et 48 % (n = 61) une réponse partielle. Dans le sous-groupe des patients porteurs d'une délétion 17p, d'une mutation p53 ou des deux, le TRO a été rapporté chez 66,7 % des patients du groupe A, 80,0 % des patients du groupe B et 50,0 % des patients de la cohorte d'expansion. Les critères d'évaluation secondaires évalués dans le cadre de l'examen du CEEP sont la SSP et la SG. Pour chacun de ces deux paramètres, les médianes n'ont pas été atteintes à la date butoir de collecte des données le 31 janvier 2017. Les estimations de Kaplan-Meier montrent qu'à 12 mois, 74,2 % des patients ne présentaient pas de progression de la maladie. À la date butoir de janvier, 14 patients sur 127 étaient décédés. Selon les estimations de Kaplan-Meier, les taux de SG à 12 mois sont de 88,2 % dans le groupe A, de 95,2 % dans le groupe B et de 96,2 % dans la cohorte d'expansion. Le CEEP a pris note de la rétroaction du GOC indiquant que l'on anticipe un allongement de la SG d'au moins un à deux ans avec l'utilisation du vénétoclax dans ce contexte. D'après les données rapportées pour 91 patients déjà traités par l'ibrutinib à la date limite de collecte des données en juin 2017, publiées dans *The Lancet Oncology*, le TRO évalué par le chercheur était de 64,8 % (intervalle de confiance à 95 % de 53 % à 74 %). Le taux de réponse complète (8,8 %) est semblable à celui rapporté dans les résultats généraux de l'étude. À un an, les taux estimés de SSP et de SG (paramètres d'évaluation secondaires) étaient respectivement de 75 % et de 91 %.

Lors des discussions sur la recommandation initiale, le Comité a pris note de la forte incertitude associée aux données existantes, qui relève de l'absence de données à plus longue échéance sur la SSP et la SG, du caractère intermédiaire des données, de la brève durée de suivi de l'étude et des faibles taux de réponse complète au traitement. Au réexamen de sa recommandation initiale, le CEEP a tenu compte de la rétroaction du demandeur, des cliniciens inscrits et d'un groupe de défense des intérêts des patients, ainsi que des explications transmises par le GOC à propos de l'interprétation des données. Après un examen plus approfondi des résultats de l'étude M14-032, le CEEP indique que, bien que les médianes de SSP et de SG n'aient pas été atteintes dans le cadre de cette étude, les taux de SSP et de SG observés à un an sont plus élevés que ceux tirés des données historiques. Le CEEP mentionne également que des données de suivi à plus long terme pourront confirmer si l'administration de vénétoclax procure un gain de survie pouvant aller jusqu'à deux ans. Le CEEP a également tenu des discussions plus détaillées sur les publications de Mato et précise que les données historiques se fondent principalement sur les résultats obtenus grâce à des traitements qui ne sont pas offerts au Canada (p. ex., l'association d'idélalisib et de rituximab après un traitement par l'ibrutinib). Par conséquent, l'ampleur de l'effet obtenu d'après ces données historiques est probablement surestimée dans le contexte canadien. Sur la base de ces renseignements, le CEEP reconnaît l'importance que revêt l'amélioration des taux de SSP et de SG observée à un an dans le cadre de l'étude M14-032, notamment en présence d'une maladie de mauvais pronostic et en l'absence d'options de traitement efficaces. Le CEEP considère également que le TRO rapporté dans l'étude M14-032 est élevé dans cette population de patients et indique que la rémission complète, même si elle survient dans un petit nombre de cas, est peu probable dans ce contexte. Le CEEP estime donc que les résultats observés dans l'étude M14-032 sont importants pour les patients, mais il rappelle que la brève durée de suivi de l'étude et son plan de phase II engendrent une incertitude quant à l'ampleur de l'effet bénéfique à long terme du traitement par le vénétoclax. À la lumière de ces discussions, le CEEP estime que des données additionnelles sur les effets cliniques et l'innocuité du vénétoclax devraient être mises à la disposition des examinateurs du PPEA et des membres du CEEP aux fins de réévaluation, une fois que les derniers résultats de l'étude M14-032 ou des données cliniques plus fiables sur l'emploi du vénétoclax dans ce contexte auront été présentés.

## Résultats déclarés par les patients : amélioration et aggravation notables sur le plan clinique depuis le début du traitement

L'étude M14-032 évalue les résultats rapportés par les patients à partir des questionnaires suivants : European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire–Core 30 (QLQ-C30), EORTC QLQ for LLC 16 et échelle visuelle analogique EuroQol. Ces résultats représentent un critère d'évaluation à visée exploratoire.

Dans le groupe A, l'on mesure une amélioration minimale d'importance clinique à tous les moments d'évaluation en ce qui concerne l'état de santé général, le fonctionnement dans l'exécution des tâches et le fonctionnement social. Une amélioration d'importance clinique associée aux difficultés financières a été mesurée à certains stades de l'évaluation. Une aggravation d'importance clinique de la diarrhée a également été mesurée. Dans le groupe B, une aggravation d'importance clinique de la diarrhée, de la douleur et du fonctionnement cognitif a été rapportée entre le début de l'étude et l'observation finale. Dans ce groupe, certains des scores de la QdV varient de plus de 5 points (aussi bien dans le sens d'une amélioration que d'un déclin minimal d'importance clinique) à différents stades de l'évaluation. D'après les données agrégées portant sur chacune des trois cohortes, les scores obtenus aux échelles des questionnaires EORTC QLQ-CLL16 et EORTC QLQ-C30 montrent une amélioration d'importance clinique de la fatigue. L'on note également des variations modérées à importantes des scores évaluant les problèmes sociaux depuis le début de l'étude, lesquels font état d'une aggravation minimale d'importance clinique à tous les stades de l'évaluation. Le CEEP a examiné les données disponibles sur la QdV et conclu que les scores obtenus sur plusieurs échelles montrent à la fois une amélioration et une aggravation des paramètres d'après les données agrégées et les données propres à chaque cohorte.

## Innocuité : toxicité maîtrisable

Le CEEP a discuté du profil de toxicité du vénétoclax et constate qu'il est possible de prendre en charge les effets toxiques du médicament. Des événements indésirables de grade 3 ou 4 ont été rapportés chez 93,0 % des patients du groupe A, 81,0 % des patients du groupe B et 71,4 % des patients de la cohorte d'expansion. Les trois événements indésirables de grade 3 ou 4 les plus fréquents dans chaque groupe sont les suivants :

- groupe A : anémie (32,6 %), diminution du nombre de neutrophiles (27,9 %) et neutropénie (27,9 %);
- groupe B : neutropénie (42,9 %), thrombocytopénie (23,8 %) et anémie (14,3 %);
- cohorte d'expansion : neutropénie (33,3 %), anémie (23,8 %) et diminution du nombre de neutrophiles (17,5 %).

La plupart de ces symptômes sont liés à la maladie, et les patients considèrent que les nouveaux traitements devraient pouvoir les maîtriser. Des événements indésirables graves apparus au traitement ont été rapportés chez 46,5 % de l'ensemble des patients.

Le CEEP note que le SLT est une complication indésirable qui nécessite une surveillance pendant le traitement. Aucun cas de SLT clinique n'a été rapporté pendant l'étude. Lors du réexamen de sa recommandation initiale, le CEEP a pris note de la rétroaction des parties prenantes à propos du profil d'innocuité du vénétoclax en ce qui a trait au risque de SLT et aux stratégies connexes de prise en charge. Cette rétroaction et les précisions fournies par le GOC indiquent que le SLT est aujourd'hui mieux pris en charge dans la pratique clinique, et que l'augmentation graduelle de la dose de vénétoclax permet de réduire au minimum les préoccupations liées à cette complication. Le CEEP a pris également note des observations des parties prenantes indiquant qu'une surveillance étroite des paramètres cliniques et biochimiques effectuée dans le cadre d'un traitement ambulatoire peut s'avérer suffisante. En conséquence, le CEEP conclut que le risque de SLT est plus faible et que l'on a amélioré sa prise en charge. À la date limite de collecte des données fixée au 31 janvier 2017, 14 patients étaient décédés. Sept patients sont décédés dans les 30 jours suivant l'administration de la dernière dose de vénétoclax d'événements indésirables mortels. Sept décès ont été rapportés durant le suivi de la survie. Les causes des sept décès dans les 30 jours de la fin du traitement sont un choc septique, un décès dont la cause n'a pas été précisée, un syndrome de défaillance multiviscérale, une asphyxie, un cancer attribué à la progression de la maladie, une septicémie causée par une corynébactérie (non liée au vénétoclax), et un syndrome de libération des cytokines (également non lié à la progression de la maladie d'après l'évaluation du chercheur).

## Besoin et fardeau de la maladie : données en absence et en présence de délétion 17p

La LLC est une leucémie répandue, caractérisée par une longue évolution naturelle. Chaque année, environ 2 400 Canadiens reçoivent un diagnostic de LLC et 650 en meurent. L'âge médian au diagnostic est de 72 ans. Les marqueurs pronostiques les plus utilisés actuellement dans la pratique clinique sont ceux indicateurs de la présence d'un gène TP53 défectueux (détection de la délétion 17p par hybridation *in situ* en fluorescence [FISH] sur noyaux [cytogénétique interphasique] ou analyse des mutations génétiques par séquençage); la protéine p53 est un

cofacteur essentiel de la mort cellulaire programmée lorsqu'elle est fonctionnelle, et les patients qui présentent une anomalie de cette protéine sont généralement résistants à la chimiothérapie et à la radiothérapie. En l'absence de délétion 17p, le traitement de première intention comporte généralement l'administration d'une association de fludarabine, de cyclophosphamide et de rituximab chez les patients qui sont aptes à recevoir ce type de traitement, et l'administration d'une chimio-immunothérapie chez les patients de santé fragile. Si la LLC récidive ou devient réfractaire, on administre ensuite de l'ibrutinib. Le pronostic des patients à l'issue d'une récidive est médiocre, car il n'existe pas d'option de traitement efficace. Les patients atteints d'une LLC à risque élevé (c.-à-d., ceux qui sont porteurs d'une délétion 17p) ont un pronostic particulièrement défavorable, car la présence de ces mutations est associée à une résistance à la chimio-immunothérapie classique, et le traitement de première intention utiliserait l'ibrutinib ou une association d'idélalisib et de rituximab. Il n'existe actuellement aucun consensus en ce qui concerne les options de traitement indiquées pour les patients préalablement traités par l'ibrutinib ou l'idélalisib, et qui présentent une récidive en cours de traitement ou une progression de la maladie à l'arrêt de l'un ou l'autre de ces traitements. Le rituximab en monothérapie ou en association avec de fortes doses de méthylprednisolone fait partie des traitements offerts. Les patients qui présentent une maladie récidivante ou réfractaire obtiennent des taux de réponse globale médians faibles (20 % à 50 %), et leur SSP est en général inférieure à six mois. Il est donc nécessaire de trouver des traitements plus efficaces pour ce sous-groupe de patients dont la maladie connaît une évolution rapide. Chez les patients jamais encore traités, la fréquence des anomalies du gène *TP53* est de 10 % à 12 % environ. En présence d'une maladie récidivante ou réfractaire, cette fréquence peut grimper jusqu'à 30 % environ à cause de l'évolution clonale des mutations. Les patients porteurs de la délétion 17p reçoivent habituellement un traitement de première intention par l'ibrutinib. Ceux qui acquièrent une résistance ou une intolérance aux inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) présents sur le marché ne disposent pas actuellement d'autre option thérapeutique efficace et leur pronostic est très sombre. Le CEEP estime donc qu'il est essentiel de disposer d'autres traitements efficaces pour cette population de patients, notamment en présence de délétion 17p. Après reconsidération de sa recommandation initiale, le CEEP rappelle que les patients atteints d'une LLC récidivante ou réfractaire à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B ont un pronostic défavorable et que leurs options de traitement sont limitées. D'autres traitements efficaces sont donc nécessaires dans un contexte où les médicaments offerts ont la plupart du temps une visée palliative.

### Commentaires des cliniciens inscrits : taux de réponse élevés au vénétoclax

D'après les renseignements transmis par les cliniciens inscrits, les patients qui ne répondent pas à un traitement par ITK ont une espérance de vie très courte (environ trois mois d'après des études antérieures) et ne disposent d'aucune autre option de traitement d'effet durable. Les cliniciens indiquent également que le vénétoclax est le seul médicament dont l'efficacité chez ces patients est étayée. Ils ajoutent que les principaux avantages du vénétoclax sont ses taux de réponse élevés et durables dans un contexte où il n'existe pas d'autres options efficaces de traitement. Les taux de réponse obtenus avec le vénétoclax sont également considérés comme étant beaucoup plus élevés que ceux obtenus à l'administration d'un second ITK après l'échec d'un premier ITK. Durant les délibérations portant sur la recommandation initiale, le CEEP a reconnu que les données probantes (étude M14-032) sont en faveur d'une activité antitumorale prometteuse du vénétoclax; cependant, vu le manque de données comparatives sur les résultats à long terme qui sont importants pour les patients, comme la SG et la SSP, on ignore l'ampleur de l'effet de ce médicament. Au réexamen de sa recommandation initiale, le CEEP a pris note des observations et éclaircissements des cliniciens inscrits, ainsi que de la rétroaction de deux groupes de défense des intérêts des patients et du fabricant à propos de l'interprétation des données probantes existantes. À partir de ces renseignements et après discussion approfondie, le CEEP indique que face à un pronostic médiocre et en l'absence de traitements efficaces, les taux de SSP et de SG observés à un an sont non seulement importants, mais également supérieurs à ceux tirés des données historiques. Le CEEP ajoute que le TRO mesuré dans cette population de patients au cours de l'étude M14-032 est élevé et que la rémission complète, même si elle survient dans un faible nombre de cas, n'est pas habituelle dans ce contexte. Le CEEP estime donc que les résultats observés dans l'étude M14-032 sont importants pour les patients.

D'après les cliniciens, il est possible d'arrêter le traitement chez les patients en rémission moléculaire profonde. D'après la rétroaction du GOC, la détection d'une maladie résiduelle minimale permet d'établir si le patient est en rémission moléculaire profonde. Étant donné que la maladie résiduelle minimale constitue un paramètre exploratoire, il est difficile de déterminer si elle représente un avantage réel pour les patients. Par conséquent, l'évaluation de ce paramètre ne permet pas de tirer de conclusions quant à l'interruption thérapeutique. Le traitement par le vénétoclax est également pratique en raison de son administration par voie orale.

## Valeurs et attentes des patients

### Expérience des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique : maîtrise des symptômes et répercussions sur la qualité de vie

Le CEEP a délibéré sur la rétroaction fournie par un groupe de défense des intérêts des patients à propos du vénétoclax et a discuté des valeurs des patients atteints d'une LLC déjà traitée.

Les patients indiquent que les trois symptômes principaux de la LLC ayant des répercussions constantes sur la QdV dès le diagnostic sont la fatigue et le manque d'énergie, la hausse du nombre de lymphocytes et l'hypertrophie des nœuds lymphatiques. Les aspects psychologiques de la LLC (et du lymphome lymphocytaire à petites cellules) qui touchent le plus les patients et les aidants sont le stress lié au diagnostic, l'anxiété/l'inquiétude, les troubles du sommeil et la dépression. Certains patients éprouvent également des problèmes de concentration, des difficultés émotionnelles et des troubles de l'humeur. Au moins 60 % des patients jugent que les infections, la thrombocytopenie, la neutropénie, les infections virales, l'anémie, la fatigue et le manque d'énergie, la baisse du nombre de globules blancs, la fièvre, la taille des nœuds lymphatiques, ainsi que la splénomégalie ou la gêne abdominale sont des symptômes importants à maîtriser.

La plupart des 179 patients ayant transmis des commentaires indiquent que leurs traitements actuels ne parviennent pas à maîtriser leurs symptômes. Ils mentionnent que les effets secondaires les plus difficiles à tolérer sont la fatigue, les nausées et la fréquence des infections. Certains patients déclarent qu'ils n'ont pas pu obtenir de traitement au sein de leur collectivité. Les aidants ayant fourni une rétroaction signalent que le fait de s'occuper d'un patient atteint de LLC interfère grandement avec leur capacité à voyager, à passer du temps avec la famille ou les amis, à se concentrer et à respecter les engagements familiaux.

Le CEEP juge que la maîtrise des symptômes et l'amélioration de la QdV sont des résultats importants pour les patients. L'étude M14-032 semble montrer, d'après les scores obtenus sur plusieurs échelles, que la QdV des patients peut s'améliorer ou se détériorer, mais le Comité considère qu'il est possible de prendre en charge les effets toxiques du traitement.

### Valeurs des patients au sujet du traitement : options de traitement, administration orale, traitement ciblé, efficacité accrue

Parmi les 301 patients qui ont fourni une rétroaction, presque tous (n = 286) mentionnent l'importance du choix du traitement. De nombreux patients (133 sur 301) indiquent qu'ils sont prêts à prendre un médicament pouvant causer des effets secondaires graves si, d'après leur médecin, ce traitement constitue la meilleure option. À la question concernant les aspects les plus importants d'un nouveau traitement, les réponses de 162 patients se répartissaient comme suit : augmentation de l'efficacité (72 patients), réduction des toxicités (40 patients), obtention d'une rémission (12 patients), accessibilité et coût abordable des traitements (12 patients), amélioration de la QdV (11 patients), administration du traitement par voie orale (9 patients). Les patients veulent passer de l'ère de la chimiothérapie à celle de la thérapie ciblée dont l'efficacité est démontrée chez divers groupes de patients, y compris ceux qui présentent des facteurs de mauvais pronostic, des affections comorbides préexistantes ou les patients plus âgés. Les patients souhaitent obtenir des traitements personnalisés qui leur permettront de maîtriser la maladie et d'améliorer leur QdV tout en étant plus faciles à prendre que les autres traitements offerts.

Vingt-et-un patients, dont quatre Canadiens, ont été traités par le vénétoclax. Seuls 8 patients sur 21 ont déjà reçu un traitement par l'ibrutinib ou l'idélalisib et ont présenté une résistance, un échec ou une intolérance au traitement. Les effets secondaires du vénétoclax ont été évalués comme étant d'intensité légère et rapidement dissipés ou efficacement traités à l'aide d'un médicament. Les effets secondaires rapportés par les patients comprennent la diarrhée (n = 8), la neutropénie (n = 7), la fatigue (n = 6), les nausées (n = 5), la thrombocytopenie (n = 2), l'infection des voies respiratoires supérieures (n = 1) et le SLT (n = 1).

Au cours des délibérations portant sur la recommandation initiale, le CEEP a noté que l'incertitude entourant le bénéfice clinique net du vénétoclax a nuancé sa conclusion relative à l'alignement du traitement sur les valeurs des patients. À ce moment-là, le Comité a convenu que le vénétoclax répondait à certaines valeurs des patients en leur offrant une autre option de traitement, la maîtrise des symptômes de la maladie et une administration par voie orale. Cependant, en l'absence de données concluantes sur l'efficacité clinique de ce médicament, le Comité a conclu qu'il ne répondait que de façon partielle aux valeurs des patients. Lors du réexamen de la recommandation initiale, le CEEP a pris en compte la rétroaction des groupes de défense des intérêts des patients à propos de l'interprétation des données probantes dans l'optique des valeurs des patients. Le Comité rappelle le besoin de disposer d'options efficaces de traitement contre cette maladie en raison de son mauvais pronostic. Le CEEP reconnaît également que les patients souhaitent avoir accès à des traitements efficaces au moment opportun et a examiné le mandat du Comité de s'assurer que les traitements dont il recommande le remboursement soient évalués avec la rigueur



suffisante pour démontrer leur efficacité. En ce qui concerne le vénétoclax, le CEEP reconnaît qu'il n'y a plus d'état d'incertitude absolue justifiant la tenue d'un ECR, car la supériorité du vénétoclax comparativement à un traitement palliatif fait l'objet d'un consensus que la communauté médicale considère comme suffisant. À la lumière de ces discussions, le Comité reconnaît l'importance de l'ampleur des taux de SSP et de SG observés à un an et du taux de TRO pour les patients, car ils montrent que le médicament est actif dans un contexte où il n'existe pas d'autre option de traitement efficace. En dépit des incertitudes qui persistent quant au bénéfice à long terme escompté avec le traitement par le vénétoclax, le CEEP conclut que ce traitement répond aux valeurs des patients.

## ÉVALUATION ÉCONOMIQUE

### Modèle économique présenté : analyses cout/utilité et cout/efficacité

Le Groupe d'orientation économique (GOE) du PPEA a évalué une analyse cout/utilité et une analyse cout/efficacité comparant le traitement par le vénétoclax au traitement par le rituximab, seul ou en association avec de la méthylprednisolone à forte dose, chez des patients atteints de LLC qui ont déjà reçu au moins un traitement antérieur et n'ont pas répondu à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B.

### Fondement du modèle économique : incertitude des paramètres cliniques

Les couts pris en compte dans le modèle incluent les couts liés au médicament, à la prise en charge des effets indésirables, à la prophylaxie du SLT, ainsi qu'aux soins courants et à la surveillance. Les principaux résultats cliniques inclus dans le modèle sont la SSP, la SG et les utilités.

Étant donné l'absence de données probantes robustes, l'effet clinique dans le cadre de l'analyse repose sur des données obtenues pour le groupe comparateur à partir des courbes de survie publiées par le *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) lors de demandes concernant l'emploi de l'idélalisib dans le traitement de la LLC récidivante ou réfractaire. Le CEEP met en garde contre les limites importantes associées aux résultats de cette analyse et recommande la prudence dans l'interprétation de ces résultats.

### Couts liés au médicament : traitement jusqu'à la progression de la maladie ou pendant une période maximale de deux ans

Le vénétoclax coûte 6,80 \$ pour 10 mg, 33,99 \$ pour 50 mg, et 67,99 \$ pour 100 mg. Le schéma d'administration recommandé lors de l'augmentation graduelle de la dose de vénétoclax est le suivant : 2 x 10 mg par jour la première semaine, 1 x 50 mg par jour la deuxième semaine, 1 x 100 mg par jour la troisième semaine, et 2 x 100 mg par jour la quatrième semaine, puis 4 x 100 mg par jour par la suite. Lors de l'augmentation graduelle de la dose et aux doses suivantes, le vénétoclax coûte 62,89 \$ par jour et 1 760,88 \$ par cycle de 28 jours au cours du premier cycle de la phase d'augmentation de la dose, et 271,95 \$ par jour et 7 614,60 \$ par cycle de 28 jours au cours des cycles suivants.

Le rituximab coûte 4,71 \$ par mg. En traitement combiné et à la dose recommandée de 375 mg/m<sup>2</sup> au jour 1 du cycle 1, de 500 mg/m<sup>2</sup> aux jours 1 et 5 des cycles 2 et 3, et de 500 mg/m<sup>2</sup> au jour 1 des cycles 3 à 6, tous les 21 jours, le rituximab coûte 190,45 \$ par jour et 5 332,54 \$ par cycle de 28 jours. En monothérapie et à la dose recommandée de 375 mg/m<sup>2</sup> au jour 1 du cycle 1, de 500 mg/m<sup>2</sup> au jour 1 des cycles 2 à 7, tous les 28 jours pendant six cycles, le rituximab coûte 142,84 \$ par jour et 3 999,40 \$ par cycle de 28 jours.

Le traitement par la méthylprednisolone à forte dose coûte 0,0722 \$ par mg. À la dose recommandée de 1 g/m<sup>2</sup> par jour pendant cinq jours consécutifs, tous les 21 jours pendant six cycles, ce traitement coûte 5,85 \$ par jour et 163,65 \$ par cycle de 28 jours.

### Estimation de l'effet clinique : incertitude des estimations de la SSP et de la SG

Le CEEP a comparé la rentabilité du vénétoclax à celle du rituximab en monothérapie ou en association avec la méthylprednisolone à forte dose. En l'absence d'une norme de soins établie, le CEEP estime qu'il est raisonnable d'utiliser le rituximab en monothérapie ou en association avec la méthylprednisolone à forte dose comme comparateurs. Bien que ces traitements soient considérés comme inefficaces, le Comité exprime ses préoccupations concernant les estimations de l'effet bénéfique à long terme du traitement par le vénétoclax à cause de l'imaturité des données de l'essai clinique et du manque de données comparatives directes. Il note que les estimations de l'effet clinique reposent en grande partie sur des données de SSP et de SG à court terme et sur une extrapolation des données issues de l'étude. Compte tenu de l'incertitude associée à ces estimations, il est d'accord avec le GOE qui, dans sa nouvelle analyse, étudie plus en détail les limites supérieure et inférieure de l'intervalle de confiance du rapport des risques instantanés de la SSP et de la SG. Le CEEP indique que la SG a la plus grande incidence sur le RCED. Selon le GOC, l'on s'attend du vénétoclax à un bénéfice de SG allant d'un an à deux ans; cette attente, en convient le Comité, se fonde sur l'opinion clinique. Par conséquent, en raison des limites inhérentes à l'utilisation de

données cliniques sur le vénétoclax issues de groupes non randomisés et à l'absence de données à long terme sur l'effet bénéfique possible quant au gain de survie dans ce contexte, le CEEP indique qu'il est très difficile de déterminer la valeur réelle du RCED. Il estime que le vénétoclax n'est pas rentable par rapport aux autres traitements offerts d'après les estimations du GOE. Lors du réexamen de la recommandation initiale, il a pris en compte la rétroaction du fabricant concernant la pertinence d'utiliser des analyses déterministes pour présenter les nouvelles estimations du GOE. Le CEEP est d'accord avec le commentaire du GOE expliquant que l'utilisation d'une analyse déterministe n'est pas idéale, comme le précisent les lignes directrices de l'ACMTS relatives à l'évaluation économique, qui recommandent d'utiliser une analyse probabiliste. En pareil cas, et vu le manque de données fiables, il approuve la méthode employée par le GOE pour analyser l'incertitude associée aux données disponibles par l'entremise des limites inférieure et supérieure des intervalles de confiance à 95 % des taux de SSP et de SG. Le GOE note également que l'analyse probabiliste utilisée ne permet pas de résoudre totalement cette incertitude. Par conséquent, la présentation d'une série d'analyses de scénarios appliqués aux intervalles de confiance à 95 % représente la meilleure stratégie d'étude du modèle soumis. À l'issue de l'examen des diverses valeurs de RCED obtenues à partir de la méthode employée par le GOE, le CEEP estime que le RCED se situe probablement près de la moyenne de ces valeurs. Il précise que, même si l'on admet que le bénéfice sur la SG et la SSP est démontré, il est difficile d'en établir l'ampleur en l'absence de données à plus long terme. Il réitère donc sa conclusion selon laquelle le traitement par le vénétoclax n'est pas rentable au prix soumis. Par ailleurs, il souligne que des données additionnelles sur le rapport coût/efficacité du vénétoclax devraient être mises à la disposition des examinateurs du PPEA de l'ACMTS aux fins de réévaluation, une fois que les derniers résultats de l'étude M14-032 ou des données cliniques plus fiables sur l'emploi du vénétoclax dans ce contexte auront été présentés. Dans l'attente de la publication de telles données, il recommande aux autorités sanitaires de rembourser le traitement par le vénétoclax pendant une durée limitée. Il est d'avis que cette stratégie favoriserait l'accès équitable et opportun à des traitements prometteurs tout en veillant à ce que l'efficacité du traitement pour lequel on sollicite un remboursement par les régimes publics soit démontrée avec le degré de rigueur nécessaire.

## FAISABILITÉ DE L'ADOPTION

### Aspects à prendre en considération dans la mise en œuvre et impact budgétaire : impact budgétaire potentiellement important

Le CEEP a examiné la faisabilité d'appliquer une recommandation préconisant le remboursement du vénétoclax. Le Comité mentionne les préoccupations soulevées par le risque de SLT associé à l'utilisation du vénétoclax, et la nécessité d'instaurer une surveillance intensive et des mesures prophylactiques pour prévenir la survenue de cette complication chez les patients. Comme le mentionne le Groupe consultatif provincial dans sa rétroaction, la mise en place d'une telle surveillance exigerait des ressources additionnelles en matière de soins de santé. Le CEEP note également que le conditionnement du vénétoclax dans le cas d'une augmentation graduelle de la dose impose une surveillance visant à s'assurer que les patients prennent la bonne dose le bon jour. Lors du réexamen de la recommandation initiale, le CEEP a pris en compte la rétroaction des parties prenantes précisant que les préoccupations soulevées par le risque de SLT sont minimales. Le CEEP indique que l'augmentation graduelle de la dose du médicament réduit considérablement le risque de SLT et que l'on ne s'attend pas à ce que tous les patients reçoivent le traitement en milieu hospitalier. Les commentaires transmis par les cliniciens inscrits et le GOC indiquent qu'une surveillance intensive de la formule sanguine complète et des paramètres biochimiques dans le cadre de services ambulatoires s'avère suffisante.

Le CEEP convient que la voie d'administration orale du vénétoclax facilite son utilisation par les patients ainsi que la mise en œuvre du traitement. Il a examiné plusieurs facteurs susceptibles d'influer sur l'impact budgétaire et note que la population de patients atteints de LLC en traitement de première intention est importante. Le CEEP estime donc que, bien que l'on ne puisse pas prévoir avec exactitude l'impact budgétaire du traitement par le vénétoclax, celui-ci sera probablement élevé. Il ajoute que le coût élevé de ce traitement constitue un obstacle à sa mise en œuvre. Lors du réexamen de la recommandation initiale, le Comité note que la prévalence de la LLC récidivante ou réfractaire à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B est importante tout comme l'est l'impact budgétaire du remboursement du vénétoclax. Le CEEP juge que cet impact sera plus élevé que prévu si l'on inclut dans la population de patients visée par le remboursement ceux qui ont présenté une intolérance à un traitement antérieur par l'ibrutinib. L'AIB soumise ne prend pas en compte les patients intolérants à l'ibrutinib ou à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B, et ses résultats varient selon la part de marché du vénétoclax et le taux de cessation du traitement par ce médicament. Le CEEP estime donc qu'une réduction substantielle du prix du vénétoclax est nécessaire pour diminuer son impact budgétaire potentiel.



## Renseignements sur le médicament et la maladie

<b>Médicament</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Inhibiteur sélectif du gène BCL-2 (B-cell lymphoma 2)</li><li>• Comprimés à 10 mg, 50 mg et 100 mg</li><li>• Posologie recommandée : 20 mg par jour (semaine 1), 50 mg par jour (semaine 2), 100 mg par jour (semaine 3), 200 mg par jour (semaine 4), et 400 mg par jour par la suite</li></ul>
<b>Cancer</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Leucémie lymphoïde chronique (LLC) récidivante ou réfractaire, préalablement traitée par un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B</li></ul>
<b>Faits et chiffres sur la maladie</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• La LLC est la leucémie la plus répandue dans les pays occidentaux</li><li>• Environ 2 400 Canadiens reçoivent un diagnostic de LLC chaque année et 650 en meurent</li></ul>
<b>Traitement de référence actuel</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Aucun traitement de référence</li><li>• Chimiothérapies composées d'un seul médicament (c.-à-d. rituximab)</li></ul>
<b>Limite du traitement actuel</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Aucune option de traitement efficace pour les patients qui n'ont pas répondu à un traitement par l'ibrutinib ou l'association d'idélalisib et de rituximab</li></ul>

## 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 <sup>re</sup> Maureen Trudeau, oncologue (présidente)	D <sup>r</sup> Craig Earle, oncologue
D <sup>re</sup> Catherine Moltzan, oncologue (vice-présidente)	Leela John, pharmacienne
D <sup>r</sup> Kelvin Chan, oncologue	D <sup>r</sup> Anil Abraham Joy, oncologue
Lauren Flay Charbonneau, pharmacienne	D <sup>re</sup> Christine Kennedy, médecin généraliste
D <sup>r</sup> Matthew Cheung, oncologue	Cameron Lane, patient suppléant
D <sup>r</sup> Winson Cheung, oncologue	Valerie McDonald, patiente
D <sup>r</sup> Avram Denburg, oncologue pédiatre	Carole McMahon, patiente
Mike Doyle, économiste de la santé	D <sup>re</sup> Marianne Taylor, oncologue

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

- Lauren Flay Charbonneau et le D<sup>r</sup> Craig Earle, qui n'étaient pas présents à la réunion.
- Le D<sup>r</sup> Matthew Cheung, qui a été exclu du vote en raison d'un conflit d'intérêts.
- Cameron Lane, qui s'est abstenu de voter en raison de son rôle de patient suppléant.

D <sup>re</sup> Maureen Trudeau, oncologue (présidente)	Leela John, pharmacienne
D <sup>re</sup> Catherine Moltzan, oncologue (vice-présidente)	D <sup>r</sup> Anil Abraham Joy, oncologue
D <sup>r</sup> Kelvin Chan, oncologue	D <sup>re</sup> Christine Kennedy, médecin généraliste
Lauren Flay Charbonneau, pharmacienne	Cameron Lane, patient suppléant
D <sup>r</sup> Matthew Cheung, oncologue	Valerie McDonald, patiente
D <sup>r</sup> Winson Cheung, oncologue	Carole McMahon, patiente
D <sup>r</sup> Avram Denburg, oncologue pédiatre	D <sup>re</sup> Marianne Taylor, oncologue
D <sup>r</sup> Craig Earle, oncologue	

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

- Les D<sup>rs</sup> Matthew Cheung, Anil Abraham Joy et Craig Earle, qui n'étaient pas présents à la réunion.
- Lauren Flay Charbonneau, qui a été exclue du vote en raison d'un conflit d'intérêts.
- Cameron Lane, qui s'est abstenu de voter en raison de son rôle de patient suppléant.

### Conflits d'intérêts

Tous les membres du Comité d'experts en examen du PPEA sont tenus de se conformer aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts dans le cadre du PPEA; la déclaration de conflits d'intérêts de chaque membre paraît à la page du site Web de l'ACMTS et les membres du CEEP doivent l'actualiser le cas échéant et divulguer les conflits d'intérêts au fur et à mesure. Pour ce qui est de l'examen du vénétoclax (Venclexta) dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique, sept membres sont en conflit d'intérêts réel, possible ou perçu et, conformément aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts, l'un d'entre eux 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. Dans ce cas-ci, il n'y a pas d'information qui ne pouvait pas être dévoilée.

## Usage de la présente recommandation

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

## Avis de non-responsabilité

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