

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Vénétoclax (Venclexta)

Indication : En combinaison avec la cytarabine à faible dose chez le patient ayant reçu un diagnostic récent de leucémie aigüe myéloblastique qui est âgé de 75 ans ou plus ou qui a des affections comorbides le rendant inadmissible à la chimiothérapie d'induction intensive.

Promoteur : AbbVie Corporation

Recommandation finale : Ne pas rembourser

ISSN : 2563-6596

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 à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS – l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé – n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires ni de tout fournisseur d'information tiers.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'un tribunal 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 est autorisée à des fins non commerciales seulement pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux lignes directrices sur la confidentialité relatives aux examens en vue du remboursement d'un médicament à l'ACMTS.

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.

Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement de Venclexta en combinaison avec la cytarabine à faible dose?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments de ne pas rembourser Venclexta en combinaison avec la cytarabine à faible dose (LDAC) chez le patient ayant reçu un diagnostic récent de leucémie aigüe myéloblastique (LAM) qui est âgé de 75 ans ou plus ou qui a des affections comorbides le rendant inadmissible à la chimiothérapie d'induction intensive.

Pourquoi l'ACMTS formule-t-elle cette recommandation?

- Les données probantes provenant d'un essai clinique montrent que le traitement par Venclexta en combinaison avec la LDAC n'améliore pas la survie globale comparativement à la LDAC en monothérapie. Aucune conclusion ne peut être tirée des autres critères d'évaluation importants, dont les taux de rémission, l'indépendance transfusionnelle, la survie sans événement, la qualité de vie et les symptômes.
- Les patients signalent le besoin de traitements qui peuvent maintenir la rémission, améliorer la qualité de vie et atténuer les symptômes (fatigue), et qui présentent moins d'effets secondaires. On ne sait pas vraiment si Venclexta en combinaison avec la LDAC répond à ces besoins.
- D'après les données probantes économiques, Venclexta en combinaison avec la LDAC n'est pas rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ par année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ), si le prix de Venclexta était réduit de 100 %.
- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, l'impact budgétaire sur trois ans du remboursement du traitement à l'étude serait de 13 124 920 \$. Cette estimation est plus élevée que le seuil déterminé par les régimes d'assurance médicaments auquel l'adoption est possible.

Autres renseignements

Qu'est-ce que la LAM?

La LAM est un cancer du sang et de la moelle osseuse qui entraîne une diminution du nombre de cellules sanguines matures. Elle survient le plus souvent chez les personnes âgées (âge moyen de 67 ans), et son pronostic est généralement mauvais; on s'attend à ce que de 25 % à 40 % des patients de plus de 60 ans soient vivants après trois ans. En 2016, 1 090 Canadiens ont reçu un diagnostic de LAM.

Besoins non comblés des patients atteints de LAM

Les traitements actuels peuvent présenter plusieurs effets secondaires et avoir une efficacité limitée. Un besoin est à combler en matière de traitements qui prolongent la survie, maintiennent la rémission, s'accompagnent d'effets secondaires acceptables et montrent une incidence favorable sur la qualité de vie.

Combien coûte Venclexta?

On s'attend à ce que le traitement par Venclexta en combinaison avec la LDAC coûte environ 11 759 \$ pour le premier cycle de 28 jours, puis 12 529 \$ par cycle par la suite.

Recommandation

Le Comité d'experts en examen du PPEA (CEEP) de l'ACMTS ne recommande pas le remboursement du vénétoclax en combinaison avec la cytarabine à faible dose (LDAC) chez le patient ayant reçu un diagnostic récent de leucémie aigüe myéloblastique (LAM) qui est âgé de 75 ans ou plus ou qui a des affections comorbides le rendant inadmissible à la chimiothérapie d'induction intensive.

Justification

Le CEEP ne peut recommander le remboursement du vénétoclax en combinaison avec la LDAC en raison de plusieurs limites importantes de l'essai VIALE-C, qui entraînent un degré élevé d'incertitude concernant l'ampleur de l'effet thérapeutique de ce traitement par rapport à celle du placebo en combinaison avec la LDAC. L'essai VIALE-C (N = 211) est un essai clinique randomisé (ECR) de phase III, multicentrique et mené à double insu qui évalue l'efficacité et l'innocuité du vénétoclax en combinaison avec la LDAC par rapport au placebo en combinaison avec la LDAC chez des patients atteints de LAM n'ayant jamais été traités et qui sont inadmissibles à la chimiothérapie d'induction intensive. Les résultats de l'analyse finale concernant le critère d'évaluation principal, la survie globale (SG), ne sont pas statistiquement significatifs après un suivi médian de 12 mois, car la SG médiane est de 7,2 mois dans le groupe du vénétoclax en combinaison avec la LDAC et de 4,1 mois dans celui du placebo en combinaison avec la LDAC (rapport des risques instantanés [RRI] de 0,75; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,52 à 1,27; P = 0,114). Comme le critère d'évaluation principal de l'essai n'est pas satisfait, l'analyse des autres critères d'évaluation prédéterminés dans la séquence d'analyse statistique hiérarchique ne peut être ajustée pour tenir compte des comparaisons multiples (c.-à-d. à risque d'erreur de type I). Par conséquent, on ne peut tirer aucune inférence statistique en ce qui concerne le taux de rémission complète (RC), le taux de RC plus rémission complète avec rétablissement hématologique incomplet (RCi) (RC + RCi), le taux de RC plus rémission complète avec rétablissement hématologique partiel (RCh) (RC + RCh), l'indépendance transfusionnelle et la survie sans événement (SSE). Les patients mentionnent le besoin de traitements qui peuvent maintenir la rémission, mais le CEEP n'est pas certain que le vénétoclax en combinaison avec la LDAC réponde à ce besoin étant donné les limites des données probantes relatives aux critères d'évaluation qui concernent la rémission. L'amélioration de la qualité de vie liée à la santé et le soulagement des symptômes (fatigue) sont également des critères d'évaluation que les patients jugent importants. Les analyses de ces critères d'évaluation dans l'essai sont également limitées par l'échec précoce dans la séquence d'analyse statistique hiérarchique et sont faussées par l'attrition d'un grand nombre de patients dans les deux groupes de traitement; par conséquent, aucune conclusion définitive ne peut être tirée concernant les effets du vénétoclax en combinaison avec la LDAC sur la qualité de vie des patients. Enfin, les patients souhaitent des traitements qui présentent moins d'effets secondaires. Bien que le CEEP considère que les effets toxiques du vénétoclax en combinaison avec la LDAC sont maîtrisables, il note que la fréquence globale des événements indésirables (EI) est plus élevée pour le traitement combiné.

Points de discussion

- Le CEEP se penche longuement sur le fait que l'essai VIALE-C ne satisfait pas son critère d'évaluation principal (SG). À la lumière des résultats de l'analyse finale prédéfinie de la SG, il conclut que par rapport au placebo en combinaison avec la LDAC, l'ampleur du bénéfice de SG associé au vénétoclax en combinaison avec la LDAC est modeste, non statistiquement significative et incertaine. Par ailleurs, comme aucune inférence statistique ne peut être tirée en ce qui concerne les critères d'évaluation secondaires analysés après la SG, il subsiste également une incertitude quant à la signification statistique et à l'importance sur le plan clinique des résultats obtenus pour ces critères d'évaluation.
- Au moment de l'analyse finale, l'essai VIALE-C montre des améliorations numériques des critères d'évaluation secondaires, dont la RC + RCi, la RC + RCh, l'indépendance transfusionnelle et la SSE, à l'avantage du vénétoclax en combinaison avec la LDAC; toutefois, le CEEP est d'avis que l'incertitude des résultats obtenus pour ces critères d'évaluation est importante, car ils n'ont pas fait l'objet d'ajustement pour tenir compte de la multiplicité des comparaisons, et leur importance clinique est également incertaine, car ces améliorations ne se traduisent pas par un gain de survie statistiquement significatif. Une analyse de suivi à postériori de six mois sur la SG est effectuée après 17,5 mois de suivi et montre une différence plus importante entre les deux groupes de traitement; la SG médiane est de 8,4 mois dans le groupe du vénétoclax en combinaison avec la LDAC et demeure à 4,1 mois dans le groupe du placebo en combinaison avec la LDAC (RRI de 0,70; IC à 95 % de 0,50 à 0,99). Cette analyse de suivi est soumise à la même limite d'absence de contrôle du risque d'erreur en raison de son caractère à postériori.
- En l'absence d'essais comparatifs directs pour tous les traitements comparateurs d'intérêt, le CEEP examine les données probantes indirectes provenant d'une métaanalyse en réseau (MR) qui compare l'efficacité du vénétoclax en combinaison avec la LDAC à celle d'autres traitements, soit le vénétoclax en combinaison avec l'azacitidine, la LDAC, l'azacitidine et le traitement symptomatique optimal (TSO). D'après les résultats de la MR, pour ce qui est de la SG, le vénétoclax en combinaison avec la LDAC est supérieur à la LDAC et au TSO, et semble équivalent à l'azacitidine et au vénétoclax en combinaison avec l'azacitidine. Pour ce qui est de la RC + RCi, le vénétoclax en combinaison avec la LDAC se montre supérieur à la LDAC, à l'azacitidine et au TSO, et semble équivalent au vénétoclax en combinaison avec l'azacitidine. Dans la MR, il y a des différences importantes entre les essais inclus en ce qui concerne les variables qui sont des modificateurs potentiels de l'effet thérapeutique. Le faible nombre d'essais limite la méthode d'analyse et ne permet pas un ajustement des différences dans les caractéristiques de départ; par conséquent, les estimations obtenues de l'effet thérapeutique comparatif sont imprécises et présentent un risque élevé d'introduire un biais.
- Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS indiquent que certains patients âgés de 75 ans ou plus seraient suffisamment en forme pour être admissibles à une chimiothérapie d'induction intensive; par conséquent, on suppose que ces patients recevraient la cytarabine et une anthracycline comme traitement d'induction de référence. Toutefois, une proportion importante de patients atteints de LAM sont inadmissibles à la chimiothérapie d'induction intensive en raison de la fragilité associée à l'âge ou d'affections comorbides. Les patients inadmissibles à la chimiothérapie d'induction peuvent être traités par la LDAC ou des agents hypométhylants (AHM), comme l'azacitidine. Le CEEP reconnaît que le taux de RC de ces traitements est faible et que les rémissions sont de courte durée, et est d'accord avec les cliniciens experts et le groupe de défense des intérêts des patients consultés dans le cadre de cet examen sur le fait qu'il y a un besoin à combler pour ce qui

est de meilleures options de traitement chez les patients âgés atteints de LAM qui sont inadmissibles à la chimiothérapie d'induction intensive. Toutefois, à la lumière des données probantes cliniques tirées de l'essai VIALE-C, le CEEP n'est pas certain que le vénétoclax en combinaison avec la LDAC répond à ce besoin.

- Les patients souhaitent des traitements qui peuvent être administrés à domicile comme traitement ambulatoire. C'est le cas pour la LDAC en monothérapie, qui répond donc à cette attente des patients; en revanche, le vénétoclax en combinaison avec la LDAC nécessite une hospitalisation au cours de la phase initiale du traitement.
- Le modèle pharmacoeconomique soumis pour le vénétoclax en combinaison avec la LDAC semble produire un biais à l'avantage de cette combinaison que la nouvelle analyse n'a pu pallier, par conséquent, le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) est probablement sous-estimé. Le promoteur n'a pas tenu compte de la chimiothérapie d'induction comme comparateur dans son modèle pharmacoeconomique, sur la base de l'affirmation que les patients âgés de 75 ans ou plus n'y seraient pas admissibles. D'après les commentaires des cliniciens experts consultés par l'ACMTS, les patients en forme âgés de 75 ans ou plus pourraient encore être admissibles à la chimiothérapie d'induction. Par conséquent, on ne connaît pas le rapport cout/efficacité du vénétoclax en combinaison avec la LDAC comparativement à celui de la chimiothérapie d'induction pour les patients âgés de plus de 75 ans.

Contexte

Le vénétoclax en combinaison avec la LDAC est approuvé par Santé Canada chez le patient ayant reçu un diagnostic récent de LAM qui est âgé de 75 ans ou plus ou qui a des affections comorbides le rendant inadmissible à la chimiothérapie d'induction intensive. Le vénétoclax est un inhibiteur hautement sélectif de la protéine antiapoptotique B-cell lymphoma-2 (BCL-2) administré par voie orale et offert en comprimés de 10 mg, de 50 mg et de 100 mg. La posologie approuvée par Santé Canada du vénétoclax (après une période d'augmentation graduelle de la dose de quatre jours) est de 600 mg une fois par jour, du 1^{er} au 28^e jour en combinaison avec la LDAC à raison de 20 mg/m² par voie sous-cutanée, du 1^{er} au 10^e jour de chaque cycle de 28 jours.

Sources d'information utilisées par le Comité

Pour formuler sa recommandation, le Comité s'est penché sur les renseignements ci-dessous :

- une revue systématique portant sur un ECR de phase III mené chez des adultes inadmissibles à la chimiothérapie d'induction intensive classique en raison de leur âge ou d'affections comorbides;
- des observations de patients recueillies par un groupe de défense des intérêts des patients : la Société de leucémie et lymphome du Canada (SLLC);
- les observations de régimes d'assurance médicaments publics et d'organismes de lutte contre le cancer participant au processus d'examen de l'ACMTS;
- les commentaires de deux cliniciens spécialistes possédant une expertise dans le diagnostic et le traitement de la LAM;

- des observations présentées par deux groupes de cliniciens : le Groupe canadien d'étude sur la leucémie (GCEL) et le Comité consultatif sur les médicaments contre les maladies hématologiques de Santé Ontario-Action cancer Ontario (CCM-MH de SO-ACO);
- un examen du modèle pharmacoéconomique et du rapport présentés par le promoteur.

Points de vue des parties prenantes

Observations des patients

Un groupe de patients, la SLLC, a fourni des observations dans le cadre de cette demande. La SLLC a eu recours à un sondage en ligne mené entre le 7 décembre 2020 et le 24 janvier 2021 pour recueillir les observations, et 29 patients y ont répondu, âgés de 25 ans à 84 ans.

Les patients décrivent les répercussions des symptômes, comme la fatigue, l'apparition soudaine des symptômes, l'anxiété et la peur d'une rechute, sur leur qualité de vie. De nombreux patients font état de symptômes qui ont une incidence sur leur vie sociale et familiale, et certains mentionnent qu'ils sont incapables de travailler à cause de leur maladie.

En ce qui a trait aux critères d'évaluation importants pour les patients, les répondants espèrent que de nouvelles options thérapeutiques pourront maintenir la rémission et la qualité de vie. Ils espèrent également qu'un nouveau traitement pourrait être associé à un nombre moins élevé d'effets secondaires. Les patients semblent accorder de l'importance à tout traitement qui peut être administré en consultation externe ou près de chez eux.

Observations de cliniciens

Cliniciens experts consultés par l'ACMTS

Les traitements offerts actuellement montrent un taux faible de RC et lorsqu'il y a une réponse au traitement, celle-ci est de courte durée. De plus, les traitements qui montrent un taux élevé de RC tendent à présenter une toxicité accrue et sont mal tolérés chez cette population de patients.

Les cliniciens experts indiquent que les traitements combinés à base de vénétoclax deviendront vraisemblablement le traitement de première intention chez les patients qui ne sont pas en forme pour recevoir une chimiothérapie d'induction, et il est probable qu'ils deviennent le traitement de référence contre la LAM. La combinaison privilégiée sera probablement le vénétoclax en combinaison avec un AHM, et le vénétoclax en combinaison avec la LDAC sera sûrement le traitement de choix chez les patients qui ont déjà été traités par un AHM. La possibilité d'administrer à domicile le vénétoclax en combinaison avec la LDAC constituera un avantage pour un certain sous-ensemble de patients. Chez les patients qui n'ont jamais reçu de traitement par un AHM, les cliniciens experts recommandent le vénétoclax en combinaison avec un AHM et proposent également que cette combinaison puisse même convenir aux patients qui ont déjà été traités par un AHM. L'un des cliniciens experts fait également remarquer que l'ivosidénib en combinaison avec l'azacitidine peut être acceptable chez les patients présentant des mutations du gène *IDH1*, si cette combinaison est offerte.

En ce qui concerne le vénétoclax en combinaison avec la LDAC, les cliniciens experts croient que ce traitement combiné serait le traitement de référence de première intention chez les

patients qui ne sont pas en forme pour recevoir une chimiothérapie d'induction et qui ont déjà été traités par un AHM, et ils ne prescriraient pas le vénétoclax en combinaison avec la LDAC chez les patients qui ne sont pas admissibles à la chimiothérapie d'induction. Il est actuellement impossible de déterminer quels sont les patients qui répondraient ou non au traitement. Les critères d'évaluation utilisés pour déterminer la réponse au traitement sont la formule sanguine complète (FSC) et la numération des blastes dans la moelle osseuse. Une réponse d'importance clinique serait indiquée par une amélioration de la survie et du taux de RC, une diminution des hospitalisations et des besoins transfusionnels et un ralentissement de la progression de la maladie. La réponse devrait être évaluée après le premier et le deuxième cycle, et on s'attendrait à une réponse après un maximum de deux cycles.

Les cliniciens experts s'accordent pour dire que la progression de la maladie et les EI intolérables sont des facteurs décisionnels dans l'arrêt du traitement. La progression de la maladie serait indiquée par une détérioration de la FSC, une augmentation du nombre de blastes dans la moelle osseuse ou la perte de l'indépendance transfusionnelle.

Groupes de cliniciens

Deux groupes de cliniciens ont présenté des observations dans le cadre de cette demande, soit le GCEL et le CCM-MH de SO-ACO. Les points de vue des groupes de cliniciens ne diffèrent pas vraiment de ceux des cliniciens experts consultés par l'ACMTS. Les deux groupes de cliniciens voient le vénétoclax en combinaison avec la LDAC comme une substitution à la LDAC en monothérapie chez cette population de patients.

Observations des régimes d'assurance médicaments

Les régimes d'assurance médicaments indiquent que les options thérapeutiques existantes pour les patients ayant reçu un diagnostic récent de LAM et qui sont inadmissibles à la chimiothérapie d'induction intensive sont l'azacitidine, la LDAC et le TSO. Toutefois, certains patients de 75 ans ou plus peuvent être suffisamment en forme pour tolérer la chimiothérapie d'induction intensive. Le schéma posologique de l'augmentation graduelle de la dose pour le vénétoclax en combinaison avec la LDAC diffère considérablement de celui déjà utilisé dans les indications de la leucémie lymphoïde chronique (LLC), et l'emballage actuel du vénétoclax est conçu en fonction du schéma d'augmentation utilisé dans les cas de LLC. Ce traitement combiné pourrait changer le rang qu'occupent les médicaments comparateurs dans le traitement. Ils constatent également la possibilité d'une extension d'indication pour les patients présentant un risque élevé de syndrome myélodysplasique (SMD), les patients chez qui la maladie a progressé ou qui ont obtenu une réponse insuffisante à la chimiothérapie à faible dose contre la LAM et les patients qui ont subi une rechute après la chimiothérapie d'induction et ne sont pas admissibles à l'allogreffe de cellules souches et qui sont ensuite traités par la LDAC. Le vénétoclax en combinaison avec la LDAC peut nécessiter des ressources plus importantes en matière de soins de santé (c.-à-d. hospitalisation, ressources supplémentaires en pharmacie et en soins infirmiers pour l'éventuelle prise en charge du syndrome de lyse tumorale [SLT] et la surveillance des interactions médicamenteuses, et ressources et formation en matière de soins si la LDAC est administrée à domicile). L'abordabilité est également soulevée comme étant un problème, car le vénétoclax est un ajout au traitement existant. Le Groupe consultatif provincial du PPEA soulève également des questions sur l'intégration du vénétoclax en combinaison avec la LDAC dans les régimes d'assurance médicaments provinciaux, dont la plupart sont liés au schéma posologique, à l'administration et à la population de patients admissibles.

Données probantes cliniques

Études pivots et études de protocole acceptable

Description des études

Un essai satisfait les critères d'inclusion établis pour les besoins de la revue systématique de l'ACMTS. L'essai VIALE-C est un ECR de phase III en cours, mené à double insu et financé par le promoteur qui compare le vénétoclax en combinaison avec la LDAC (N = 143) au placebo en combinaison avec la LDAC (N = 68) chez des patients atteints de LAM qui n'ont jamais été traités et qui sont inadmissibles à la chimiothérapie d'induction intensive. Cet essai a été mené au sein de 76 établissements répartis dans 21 pays, dont le Canada (10 patients). Le critère d'évaluation principal est la SG et les critères d'évaluation secondaires sont le taux de RC, le taux de RC + RCi, le taux de RC + RCh, la durée de la rémission, l'indépendance transfusionnelle, la SSE, la qualité de vie liée à la santé et la fatigue.

La plupart des patients de l'essai sont des hommes (55,5 %) et de race blanche (70,6 %), et l'âge médian est de 76 ans (intervalle de 36 à 93 ans). La majorité des patients sont atteints de LAM de novo (61,6 %) et présentent un risque cytogénétique intermédiaire (65,2 %). La plupart des patients sont jugés inadmissibles à la chimiothérapie d'induction intensive en raison de leur âge (≥ 75 ans); viennent ensuite ceux de 18 à 74 ans ayant un indice fonctionnel selon l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) trop élevé. Environ 40 % des patients sont âgés d'au moins 75 ans et présentent une affection comorbide.

Efficacité

La SG médiane au moment de l'analyse finale (après un suivi médian de 12 mois) est de 7,2 mois dans le groupe du vénétoclax en combinaison avec la LDAC comparativement à 4,1 mois dans celui du placebo en combinaison avec la LDAC, le RRI étant de 0,75 (IC à 95 % de 0,52 à 1,27), $P = 0,114$. Par conséquent, l'essai VIALE-C ne satisfait pas son critère d'évaluation principal, car il ne montre pas de différence statistiquement significative entre les SG à la date limite de collecte des données de l'analyse finale. Santé Canada a tout de même émis un avis de conformité au vénétoclax en combinaison LDAC à cause de ce qu'il décrit comme « l'ensemble des données probantes », à savoir une différence constante claire qui avantage le vénétoclax en combinaison avec la LDAC par rapport au placebo en combinaison avec la LDAC pour ce qui est d'autres critères d'évaluation : la RC + RCi, la RC + RCh, la durée médiane de la RC et l'indépendance transfusionnelle. Au moment de l'analyse de suivi à postériori de six mois (après un suivi médian de 17,5 mois), la SG médiane est de 8,4 mois dans le groupe du vénétoclax en combinaison avec la LDAC et demeure à 4,1 mois dans celui du placebo en combinaison avec la LDAC, le RRI étant de 0,70 (IC à 95 % de 0,50 à 0,99). Les résultats relatifs à la SG demeurent les mêmes au moment de l'analyse de suivi à postériori de 12 mois.

Au moment de l'analyse finale, selon l'évaluation des chercheurs, le taux de RC + RCi est de 47,6 % (IC à 95 % de 39,1 à 56,1) dans le groupe du vénétoclax en combinaison avec la LDAC et de 13,2 % (IC à 95 % de 6,2 à 23,6) dans celui du placebo en combinaison avec la LDAC. Au moment de l'analyse de suivi à postériori de six mois, le taux de RC + RCi est de 48,3 % (IC à 95 % de 39,8 à 56,8) dans le groupe du vénétoclax en combinaison avec la LDAC et celui du groupe du placebo en combinaison avec la LDAC demeure inchangé par rapport à celui de l'analyse finale.

Au moment de l'analyse finale, le taux de RC + RCh est de 46,9 % dans le groupe du vénétoclax en combinaison avec la LDAC (IC à 95 % de 38,5 à 55,4) comparativement à 14,7 % dans celui du placebo en combinaison avec la LDAC (IC à 95 % de 7,3 à 25,4). Au moment de l'analyse de suivi à postériori de six mois, le taux de RC + RCh chez les patients du groupe du vénétoclax en combinaison avec la LDAC est de 48,3 % (IC à 95 % de 39,8 à 56,8); chez les patients du groupe du placebo en combinaison avec la LDAC, ce taux demeure inchangé par rapport à l'analyse finale.

Au moment de l'analyse finale, la durée médiane de la rémission (RC + RCi) est de 10,8 mois dans le groupe du vénétoclax en combinaison avec la LDAC et de 6,2 mois dans celui du placebo en combinaison avec la LDAC. Au moment de l'analyse de suivi à postériori de six mois, la durée médiane de la rémission (RC + RCi) est de 11,7 mois dans le groupe du vénétoclax en combinaison avec la LDAC; la durée médiane de la rémission du groupe du placebo en combinaison avec la LDAC demeure inchangée par rapport à l'analyse finale.

Au moment de l'analyse finale, l'indépendance transfusionnelle (érythrocytes et plaquettes) est atteinte chez 37,1 % des patients du groupe du vénétoclax en combinaison avec la LDAC et chez 16,2 % de ceux du groupe du placebo en combinaison avec la LDAC. Au moment de l'analyse de suivi à postériori de six mois, l'indépendance transfusionnelle est atteinte chez 39,2 % des patients du groupe du vénétoclax en combinaison avec la LDAC et chez 17,6 % de ceux du groupe du placebo en combinaison avec la LDAC.

Au moment de l'analyse finale, la SSE est de 4,7 mois (IC à 95 % de 3,7 à 6,4) dans le groupe du vénétoclax en combinaison avec la LDAC et de 2,0 mois (IC à 95 % de 1,6 à 3,1) dans celui du placebo en combinaison avec la LDAC, le RRI étant de 0,58 (IC à 95 % de 0,42 à 0,82). Au moment de l'analyse de suivi à postériori de six mois, la SSE est de 4,9 mois (IC à 95 % de 3,7 à 6,4) dans le groupe du vénétoclax en combinaison avec la LDAC et de 2,1 mois (IC à 95 % de 1,5 à 3,2) dans celui du placebo en combinaison avec la LDAC, ce qui indique une augmentation limitée de la SSE du moment de l'analyse finale au moment du suivi à postériori de six mois, le RRI étant de 0,61 (IC à 95 % de 0,44 à 0,84).

Qualité de vie liée à la santé et fatigue

L'échelle de l'état de santé général et de la qualité de vie du questionnaire de 30 questions sur la qualité de vie de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (EORTC QLQ-C30 GHS/QoL) est évaluée en tant que critère d'évaluation secondaire et les sous-échelles sont évaluées en tant que critères d'évaluation exploratoires. Pour l'échelle EORTC QLQ-C30 GHS/QoL et les sous-échelles fonctionnelles, une augmentation du score indique une amélioration; au contraire, pour les sous-échelles ou les questions relatives aux symptômes, une diminution du score indique une amélioration. La différence minimale d'importance clinique (DMIC) est de 10 points pour cet outil de mesure. On constate des différences entre les scores initiaux du groupe du vénétoclax en combinaison avec la LDAC et ceux du placebo en combinaison avec la LDAC, bien qu'il n'y ait aucune tendance constante dans ces différences. Beaucoup de données sont manquantes, car il manque des évaluations chez plus de la moitié de la population en intention de traiter (ITT). Le manque de données est attribuable en grande partie à l'attrition; toutefois, l'adhésion au questionnaire tourne généralement autour 70 % à 80 % aux différents moments auxquels il doit être rempli. Les données sont transmises tous les deux cycles, en commençant au cycle 3. Au cycle 3, les données ne sont disponibles que pour 69 des 127 patients du groupe du vénétoclax en combinaison avec la LDAC et que pour 22 des 59 patients du groupe du placebo en combinaison avec la LDAC; et au cycle 9, les données proviennent de 22 patients

du groupe du vénétoclax en combinaison avec la LDAC et de 7 patients du groupe du placebo en combinaison avec la LDAC. En ce qui concerne l'échelle EORTC QLQ-C30 GHS/QoL, la différence entre les moyennes des moindres carrés entre le groupe du vénétoclax en combinaison avec la LDAC et celui du placebo en combinaison avec la LDAC pour ce qui est de la variation du début de l'essai à la fin du cycle 9 est de 6,381 (IC à 95 % de -8,49 à 21,28). Les résultats des sous-échelles individuelles varient considérablement, certaines d'entre elles montrant une amélioration pour le vénétoclax en combinaison avec la LDAC par rapport au début de l'essai et une amélioration par rapport au placebo en combinaison avec la LDAC (perte d'appétit); tandis que pour d'autres échelles, on constate une aggravation (diarrhée et dyspnée) dans le groupe du vénétoclax en combinaison avec la LDAC comparativement au groupe du placebo en combinaison avec la LDAC qui dépasse la DMIC établie à 10 points.

La fatigue est évaluée à l'aide du score du questionnaire PROMIS sur la fatigue. À l'instar de l'échelle EORTC QLQ-C30 GHS/QoL, il manque beaucoup de données surtout à cause de l'attrition, mais aussi d'une adhésion de 70 % à 80 % au questionnaire à remplir. Les scores relatifs à la fatigue diminuent (amélioration) du début de l'essai à la fin de chaque cycle dans le groupe du vénétoclax en combinaison avec la LDAC, différence qui dépasse la DMIC établie à trois points pour cet outil à partir du cycle 5. On observe également des améliorations par rapport au début de l'essai dans le groupe du placebo en combinaison avec la LDAC à partir du cycle 7. La plus grande différence entre les groupes survient au cycle 5, la différence entre les moyennes des moindres carrés entre le vénétoclax en combinaison avec la LDAC et le placebo en combinaison avec la LDAC étant de -4,923 (IC à 95 % de -10,03 à 0,19).

Innocuité

Au moment de l'analyse de suivi à postériori de six mois, 99,3 % des patients du groupe du vénétoclax en combinaison avec la LDAC et 98,5 % de ceux du groupe du placebo en combinaison avec la LDAC ont subi au moins un EI. Les EI les plus fréquents (vénétoclax en combinaison avec la LDAC contre placebo en combinaison avec la LDAC) sont la neutropénie (45,8 % contre 17,6 %), la thrombocytopénie (45,8 % contre 39,7 %), la nausée (43,0 % contre 30,9 %), la diarrhée (33,1 % contre 17,6 %) et la neutropénie fébrile (32,4 % contre 29,4 %). Des EI de grade 3 ou plus sont survenus chez 97,2 % des patients du groupe du vénétoclax en combinaison avec la LDAC et chez 95,6 % des patients du groupe du placebo en combinaison avec la LDAC, et les plus fréquents sont la neutropénie (48,6 % contre 17,6 %), la thrombocytopénie (45,8 % contre 38,2 %) et la neutropénie fébrile (32,4 % contre 29,4 %).

Des EI graves (EIG) sont survenus chez 66,9 % des patients du groupe du vénétoclax en combinaison avec la LDAC et chez 61,8 % de ceux du groupe du placebo en combinaison avec la LDAC. Les EIG les plus fréquents sont la neutropénie fébrile (16,9 % contre 17,6 %) et la pneumonie (14,1 % contre 10,3 %).

Des EI menant au décès sont survenus chez 23,2 % des patients du groupe du vénétoclax en combinaison avec la LDAC et chez 20,6 % de ceux du groupe du placebo en combinaison avec la LDAC. L'EI menant au décès le plus fréquent dans le groupe du vénétoclax en combinaison avec la LDAC est la pneumonie, survenue chez 4,9 % des patients, tandis qu'aucun patient du groupe du placebo en combinaison avec la LDAC n'est décédé de cette affection.

Les effets néfastes notables sont les infections, qui se trouvent dans la catégorie générale des infections et des infestations; 64,8 % des patients du groupe du vénétoclax en combinaison avec la LDAC et 60,3 % des patients du groupe du placebo en combinaison avec

la LDAC ont connu un tel évènement. La pneumonie est l'infection la plus fréquente, laquelle est survenue chez 21,8 % des patients du groupe du vénétoclax en combinaison avec la LDAC et chez 16,2 % des patients du groupe du placebo en combinaison avec la LDAC. Les effets néfastes notables suivants sont survenus plus souvent dans le groupe du vénétoclax en combinaison avec la LDAC que dans celui du placebo en combinaison avec la LDAC : cancer primitif secondaire (2,1 % contre 0 %), SLT (5,6 % contre 0 %), hémorragie (41,5 % contre 30,9 %) et tout EI relatif à la neutropénie (68,3 % contre 45,6 %).

Évaluation critique

- L'essai VIALE-C ne satisfait pas son critère d'évaluation principal, soit la SG. Une séquence d'analyse statistique hiérarchique a été utilisée pour tenir compte de la multiplicité des comparaisons; toutefois, un échec précoce dans la séquence hiérarchique (au niveau du critère d'évaluation principal) signifie qu'il y a absence de contrôle du risque d'erreur de type I pour les autres critères d'évaluation. On ne peut donc tirer aucune inférence statistique en ce qui concerne la signification statistique des critères d'évaluation qui viennent après la SG.
- L'interprétation des résultats rapportés par les patients, soit la qualité de vie liée à la santé et la fatigue, est limitée par la quantité importante de données manquantes. Au cycle 5, par exemple, dans l'évaluation de l'échelle EORTC QLQ C30 GHS/QoL, il ne reste qu'environ 30 % de la population en ITT initiale du groupe du vénétoclax en combinaison avec la LDAC et environ 20 % de la population ITT initiale de celui du placebo en combinaison avec la LDAC. Même après le cycle 3, soit au premier moment d'évaluation, il manque près de la moitié de la population en ITT dans le groupe du vénétoclax en combinaison avec la LDAC et près des deux tiers dans celui du placebo en combinaison avec la LDAC. La quantité importante de données manquantes n'est pas seulement attribuable à l'attrition : les taux de réponse aux questionnaires sont relativement faibles, à environ 78 % au cycle 3, et plus faibles encore à certains autres moments d'évaluation par la suite.
- Un grand nombre de patients ont abandonné l'essai, et il y a numériquement moins d'abandons dans le groupe du vénétoclax en combinaison avec la LDAC que dans celui du placebo en combinaison avec la LDAC (72,0 % contre 82,4 %). La plupart de ces abandons sont attribuables aux décès, et cela explique également la différence entre les groupes. Cette différence relative aux abandons peut avoir eu une incidence sur l'interprétation des résultats rapportés par les patients et les effets néfastes, et le groupe du vénétoclax en combinaison avec la LDAC a une exposition plus longue au médicament à l'étude.
- La population faisant partie de l'essai VIALE-C correspond à celle chez qui l'on s'attendrait à ce que le vénétoclax en combinaison avec la LDAC soit utilisé au Canada, selon les cliniciens experts consultés par l'ACMTS. Toutefois, la posologie de la LDAC est peut-être différente dans l'essai VIALE-C, car cet essai utilise la surface corporelle pour déterminer la posologie, tandis qu'au Canada, on a tendance à utiliser une dose fixe.

Comparaisons indirectes

Description des études

Une revue systématique et une MR ont été réalisées par le promoteur; elles portent sur des essais cliniques qui comparent le vénétoclax en combinaison avec la LDAC, le vénétoclax en combinaison avec l'azacitidine, la LDAC seule, l'azacitidine et le TSO chez des adultes atteints de LAM qui ne sont pas admissibles à la chimiothérapie d'induction classique. Quatre essais formant un réseau global fournissent les données relatives à la SG et trois essais fournissent les données relatives à la RC + RCi.

Efficacité

En ce qui concerne la SG, le vénétoclax en combinaison avec la LDAC est supérieur à la LDAC (RRI = 0,70; intervalle de crédibilité [ICr] à 95 % de 0,50 à 0,99) et au TSO (RRI = 0,46; ICr à 95 % de 0,26 à 0,81), et on ne constate aucune différence lorsqu'on le compare à l'azacitidine (RRI = 0,82; ICr à 95 % de 0,54 à 1,24) ou au vénétoclax en combinaison avec l'azacitidine (RRI = 1,23; ICr à 95 % de 0,76 à 2,01). Pour ce qui est de la RC + RCi, le vénétoclax en combinaison avec la LDAC est supérieur à la LDAC (rapport de cotes [RC] = 6,24; ICr de 2,98 à 14,42), à l'azacitidine (RC = 5,84; ICr de 2,39 à 15,22) et au TSO (RC = 73,35; ICr à 95 % de 8,05 à 2 370,88), et on ne constate aucune différence lorsqu'on le compare au vénétoclax en combinaison avec l'azacitidine (RC = 1,16; ICr à 95 % de 0,43 à 3,33).

Innocuité

La MR ne comprend pas d'analyse de l'innocuité.

Évaluation critique

L'une des limites importantes de la MR est l'hétérogénéité clinique entre les essais quant aux indicateurs importants du pronostic et aux modificateurs potentiels de l'effet thérapeutique de la numération des blastes au départ, au traitement antérieur par un AHM et au risque cytogénétique. Comme le réseau est clairsemé, des modèles à effets fixes ont dû être utilisés, et il n'y a eu aucune possibilité d'ajustement des covariables initiales. En raison des limites ci-dessus, les estimations de l'efficacité comparative peuvent être biaisées, et il est impossible de déterminer le sens du biais ni de le quantifier. Certaines estimations, particulièrement celles concernant la RC + RCi, sont très imprécises en raison du faible nombre de réponses dans certains groupes des essais.

Données probantes économiques

Cout et rapport cout/efficacité

Aspect	Description
Type d'évaluation économique	Analyse cout-utilité Modèle à survie partitionnée
Population cible	Patients âgés de 75 ans ou plus ayant reçu un diagnostic récent de LAM et présentant des affections comorbides les rendant inadmissibles à la chimiothérapie d'induction intensive.
Traitement	Vénétoclax en combinaison avec la cytarabine à faible dose (LDAC)
Prix indiqué	Comprimé de 100 mg de vénétoclax : 70 \$
Cout par cycle	Le cout total d'acquisition du vénétoclax en combinaison avec la LDAC est de 11 759 \$ (vénétoclax : 10 990 \$; LDAC : 769 \$) par patient pour le premier cycle de 28 jours et de 12 529 \$ (vénétoclax : 11 760 \$; LDAC : 769 \$) pour les cycles de 28 jours suivants selon un prix unitaire de 70 \$ le comprimé de 100 mg de vénétoclax. Le cout total d'acquisition de la LDAC est de 769 \$ par patient par cycle de 28 jours. Le cout total d'acquisition de l'azacitidine en monothérapie est de 8 400 \$ par patient par cycle de 28 jours.
Comparateurs	LDAC seule TSO

Aspect	Description
Perspective	Système public de soins de santé canadien
Critères d'évaluation	AVAQ; AV
Horizon temporel	Horizon temporel de la vie entière (jusqu'à 90 ans).
Principales sources de données	Essai VIALE-C et une métaanalyse en réseau
Résultats présentés	<ul style="list-style-type: none"> • Selon l'analyse séquentielle effectuée, tous les traitements sont à la frontière d'efficacité. • Le RCED du vénétoclax en combinaison avec la LDAC par rapport au TSO est de 87 759 \$ par AVAQ gagnée (gain d'AVAQ de 1,07 et coûts différentiels de 78 294 \$). • Le RCED du vénétoclax en combinaison avec la LDAC par rapport à la LDAC est de 122 766 \$ par AVAQ gagnée (gain d'AVAQ de 0,64 et coûts différentiels de 93 591 \$).
Principales limites	<ul style="list-style-type: none"> • Le promoteur a exclu la chimiothérapie d'induction comme comparateur même si les cliniciens experts indiquent que certaines personnes âgées de plus de 75 ans y seraient admissibles. • Le promoteur a incorporé une hypothèse de guérison pour les personnes qui restent dans l'état de santé RC + RCi pendant plus de cinq ans. Les cliniciens experts indiquent qu'il est peu probable que cette hypothèse soit exacte. • Une partie importante du gain d'AVAQ associé au vénétoclax en combinaison avec la LDAC survient après que les personnes ont quitté l'état de santé SSE et ne suivent plus le traitement de première intention. D'après les cliniciens experts, il est peu probable que le vénétoclax en combinaison avec la LDAC procure un bénéfice important chez les personnes qui reçoivent ce traitement après avoir quitté l'état de santé SSE. • Dans le modèle du promoteur, la SSE et la durée du traitement de première intention sont estimées de façon indépendante. Il est probable que la SSE et la durée du traitement soient fortement corrélées. • L'incertitude concernant l'efficacité du vénétoclax en combinaison avec la LDAC au-delà du suivi de l'essai VIALE-C est importante.
Résultats de la réanalyse de l'ACMTS	<ul style="list-style-type: none"> • La réanalyse de l'ACMTS comprend des estimations de courbes de SG qui limitent le bénéfice du vénétoclax en combinaison avec la LDAC après qu'un patient a quitté l'état de santé SSE et utilisent une hypothèse de guérison pour ceux qui restent dans l'état de santé RC + RCi pendant plus de dix ans. En plus des modifications ci-dessus, l'ACMTS a effectué plusieurs analyses de scénario pour quantifier l'incertitude concernant son scénario de référence. Dans ces analyses, toutes les personnes de l'état de santé SSE suivent le traitement et on utilise différentes estimations de l'efficacité pour le vénétoclax en combinaison avec la LDAC et la LDAC. L'ACMTS n'a pas été en mesure de pallier l'exclusion de la chimiothérapie intensive comme comparateur. • Dans l'analyse séquentielle, la LDAC est associée à un RCED de 46 333 \$ par AVAQ comparativement au TSO. Le vénétoclax en combinaison avec la LDAC est associé à un RCED de 337 964 \$ par AVAQ comparativement à la LDAC. • La probabilité que le vénétoclax en combinaison avec la LDAC soit rentable par rapport à la LDAC à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ par AVAQ est de 0 %.

AV = année de vie; AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; LAM = leucémie aigüe myéloblastique; MR = métaanalyse en réseau; RC + RCi = rémission complète plus rémission complète avec rétablissement hématologique incomplet; RCED = rapport coût/efficacité différentiel; SSE = survie sans événement; TSO = traitement symptomatique optimal

Impact budgétaire

L'ACMTS a relevé les principales limites suivantes dans l'analyse du promoteur :

- Il subsiste une incertitude quant à plusieurs intrants épidémiologiques utilisés pour calculer la taille du marché.
- Les hypothèses du promoteur relatives à la pénétration du marché du vénétoclax dans le scénario du nouveau médicament ne reflètent pas les attentes des cliniciens experts consultés dans le cadre de cet examen. Les parts de marché estimées demeurent incertaines concernant la disponibilité potentielle du vénétoclax en combinaison avec l'azacitidine.

Les nouvelles analyses de l'ACMTS ont consisté à réviser les estimations des parts de marché du vénétoclax dans le scénario du nouveau médicament, à réviser les intrants épidémiologiques pour calculer la taille du marché, à mettre à jour le prix de la LDAC et à aligner les intrants relatifs au coût des médicaments sur ceux utilisés dans l'analyse pharmacoéconomique.

À la lumière de la nouvelle analyse de l'ACMTS, l'ajout du vénétoclax en combinaison avec la LDAC entraînerait un impact budgétaire différentiel de 2 508 181 \$ la première année, de 4 751 405 \$ la deuxième année et de 5 865 333 \$ la troisième année, pour un total de 13 124 920 \$. Ces résultats sont surtout attribuables à la pénétration du marché du vénétoclax en combinaison avec la LDAC.

Membres du Comité d'experts en examen du PPEA

Les D^{rs} Maureen Trudeau (présidente), Catherine Moltzan (vice-présidente), Jennifer Bell, Kelvin Chan, Matthew Cheung, Winson Cheung, Michael Crump, Avram Denburg, Leela John, Christine Kennedy, Christian Kollmannsberger, Christopher Longo, Marianne Taylor et W. Dominika Wranik, MM. Daryl Bell et Cameron Lane, et M^{me} Valerie McDonald.

Date de la réunion : Le 10 juin 2021

Absences : Aucune.

Conflits d'intérêts : Aucun.