

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Zanubrutinib (Brukinsa)

Indication : Dans le traitement de la macroglobulinémie de Waldenström (MW).

Promoteur : BeiGene Canada

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions

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 Brukinsa?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Brukinsa dans le traitement de la macroglobulinémie de Waldenström (MW) réfractaire ou récidivante chez l'adulte, sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Brukinsa ne doit être remboursé que chez les patients atteints de MW réfractaire ou récidivante ayant déjà reçu au moins un traitement, correspondant à au moins un des critères de traitement du groupe de consensus de l'atelier international sur la MW (IWWW, pour International Workshop on WM), et ayant un bon indice fonctionnel. Il ne faut pas que la maladie se soit transformée en un autre type de cancer, et les patients ne doivent pas avoir été traités par un médicament de la même classe (inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton [BTK]), à moins que le traitement n'ait été interrompu en raison d'une intolérance et que la maladie n'ait pas progressé.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Brukinsa doit être prescrit par un clinicien expert possédant l'expérience du traitement de la MW et de la surveillance du traitement, et son coût ne doit pas dépasser celui des autres traitements contre la MW.

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

- Les données probantes cliniques montrent que Brukinsa est semblable à l'ibrutinib en ce qui concerne la réponse complète ou la très bonne réponse partielle et présente un profil de toxicité gérable.
- Brukinsa répond aux besoins des patients comme autre option thérapeutique par voie orale, car il présente moins d'effets secondaires et ne montre aucune détérioration apparente de la qualité de vie.
- Il n'y a pas suffisamment de données probantes qui donnent à penser que Brukinsa est aussi bon que d'autres traitements utilisés contre la MW réfractaire ou récidivante et remboursés par les régimes d'assurance médicaments publics. D'après les données probantes économiques, une réduction d'au moins 93 % du prix de Brukinsa est nécessaire pour que le traitement ne coûte pas plus cher au système de santé que ceux qui sont remboursés actuellement par les régimes d'assurance médicaments publics.
- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, le remboursement de Brukinsa devrait coûter aux régimes d'assurance médicaments publics 12 979 175 \$ sur trois ans en contexte de deuxième intention.

Autres renseignements

Qu'est-ce que la macroglobulinémie de Waldenström?

La MW est un type de cancer qui se développe surtout dans la moelle osseuse, entraînant un faible taux d'érythrocytes, qui se traduit par de la faiblesse et de la fatigue, et un faible taux de leucocytes, qui rend difficile la lutte de l'organisme contre les infections. Il s'agit d'une maladie rare, car une personne sur 200 000 reçoit un diagnostic de cette maladie chaque année au Canada.

Besoins non comblés en contexte de macroglobulinémie de Waldenström

Tôt au tard, la MW récidivera chez tous les patients et un autre traitement sera nécessaire. Il existe peu d'options thérapeutiques dans les cas de récurrence après un premier traitement, comme la chimiothérapie.

Combien coute Brukinsa?

On s'attend à ce que le traitement par Brukinsa coute annuellement environ 99 324 \$ par patient.

Recommandation

Le Comité d'experts en examen du PPEA (CEEP) de l'ACMTS recommande le remboursement du zanubrutinib dans le traitement de la macroglobulinémie de Waldenström (MW) réfractaire ou récidivante (RR), sous réserve des conditions énumérées au tableau 1.

Justification

Le CEEP a examiné les données probantes provenant d'une cohorte randomisée de l'essai ASPEN (164 patients atteints de MW RR) qui évalue le zanubrutinib par rapport à l'ibrutinib, un traitement comparateur utilisé actuellement dans la pratique canadienne et accessible par l'intermédiaire de programmes d'accès pour des raisons humanitaires ou d'une assurance privée, car aucun régime d'assurance médicaments public provincial ou territorial ne le rembourse. Au départ, l'essai ASPEN était conçu et assez puissant pour être qualifié d'essai de non-infériorité; toutefois, une modification apportée au protocole en a révisé le plan pour en faire un essai de supériorité, et la non-infériorité du zanubrutinib a été évaluée dans le cadre d'une analyse effectuée à postériori. Au moment de l'analyse primaire, l'essai ASPEN ne montre aucune différence statistiquement significative ($P = 0,116$) quant au taux de réponse complète (RC) ou de très bonne réponse partielle (TBRP) selon les critères de réponse établis lors du sixième atelier international sur la MW (IWWM, pour International Workshop on WM) entre les groupes thérapeutiques du zanubrutinib (28,9 %; IC à 95 % de 19,5 % à 39,9 %) et de l'ibrutinib (19,8 %; IC à 95 % de 11,7 % à 30,1 %) chez les patients atteints de MW RR. L'analyse effectuée à postériori indique que le zanubrutinib n'est pas inférieur à l'ibrutinib en ce qui concerne la RC/TBRP. Bien que les données à postériori appuient les résultats de l'analyse primaire, elles sont limitées par la nature exploratoire de l'analyse. L'essai évalue les données relatives à des critères d'évaluation à long terme, dont la durée de la réponse (DR), la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG), mais ces données sont jugées incomplètes au moment de l'analyse primaire. D'après les données de l'essai, les mesures de la qualité de vie liée à la santé (QVLS) ne montrent aucune différence entre le zanubrutinib et l'ibrutinib, et la fréquence des événements indésirables (EI) est semblable malgré des profils d'innocuité différents. Comparativement à l'ibrutinib, le zanubrutinib est associé à une fréquence plus faible de fibrillation auriculaire (2,0 % contre 14,3 %) et d'événements hémorragiques majeurs (5,9 % contre 9,2 %). Le promoteur a soumis une comparaison de traitements indirecte (CTI) entre le zanubrutinib et des comparateurs pertinents utilisés au Canada, mais l'analyse comporte des limites importantes et aucune conclusion ne peut être tirée sur l'efficacité comparative en ce qui concerne la SSP, la SG et la QVLS, et aucun critère d'évaluation relatif à l'innocuité n'est évalué.

Étant donné la rareté de la MW, le CEEP reconnaît qu'il devrait y avoir une plus grande tolérance à l'incertitude des données probantes. Un besoin important est à combler en matière d'options thérapeutiques supplémentaires contre la MW, plus particulièrement chez les patients atteints de MW RR pour qui il n'existe à l'heure actuelle aucun schéma thérapeutique de référence précis, et un retraitement par la chimio-immunothérapie est d'une efficacité limitée. Dans ce contexte, l'ibrutinib (obtenu par l'intermédiaire d'un programme d'accès au médicament pour des raisons humanitaires) est, de fait, devenu un traitement classique au Canada en contexte de MW RR, car les patients et les cliniciens reconnaissent la valeur ajoutée clinique d'un traitement ciblé et à prise orale qui est bien toléré chez cette

population de patients. Les observations provenant des groupes de défense des intérêts des patients indiquent que les patients ont besoin d'autres options thérapeutiques qui assurent une rémission et une survie plus longues, et améliorent la qualité de vie tout en présentant moins d'effets secondaires. Compte tenu de l'ensemble des données probantes, le CEEP conclut que le zanubrutinib comble certains besoins soulevés par les patients, car il constitue une autre option thérapeutique par voie orale qui peut entraîner moins d'effets secondaires et ne présenter aucune détérioration apparente de la qualité de vie.

Selon le prix indiqué par le promoteur pour le zanubrutinib et les prix accessibles au public pour les autres coûts de médicaments, le zanubrutinib coûte plus cher que les comparateurs remboursés. Aucune donnée probante fiable ne permet de quantifier un bénéfice supplémentaire du zanubrutinib chez les patients atteints de MW RR ou qui n'a jamais été traitée par rapport aux comparateurs remboursés. Ainsi, le zanubrutinib ne devrait pas coûter plus cher que l'option la moins coûteuse remboursée aux patients dans ce contexte. Étant donné que le zanubrutinib est administré jusqu'à ce qu'il y ait progression de la maladie plutôt que pendant une période fixe, il faudrait une réduction de prix de plus de 93 % pour assurer une parité des coûts tout au long de la vie du patient.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification
Amorce du traitement	
1. Le traitement par le zanubrutinib ne doit être amorcé que chez l'adulte atteint de MW RR et qui répond à tous les critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> 1.1. avoir déjà reçu au moins un traitement; 1.2. répondre à au moins un des critères de traitement du groupe de consensus de l'IWWM. 	Les données probantes de l'essai ASPEN montrent que le zanubrutinib est aussi efficace que l'ibrutinib pour ce qui est de la RC et de la TBRP (c.-à-d. démonstration de l'absence de supériorité ou de non-infériorité) parmi les adultes atteints de MW RR qui ont déjà reçu au moins un traitement et répondent à au moins un des critères de traitement établis.
2. Les patients doivent avoir un indice fonctionnel ECOG de 2 ou moins.	La revue de l'ACMTS n'a pas permis de repérer des données probantes démontrant le bienfait du zanubrutinib chez les patients ayant un indice ECOG de départ supérieur à 2, ces derniers n'étant pas admis à l'essai ASPEN.
3. Les patients ne doivent pas se trouver dans l'une des situations suivantes : <ul style="list-style-type: none"> 3.1. exposition antérieure à un inhibiteur de la BTK; 3.2. transformation de la maladie. 	La revue de l'ACMTS n'a pas permis de repérer des données probantes démontrant le bienfait du zanubrutinib chez les patients ayant déjà été exposés à un inhibiteur de la BTK ou présentant une transformation de la maladie, ces derniers n'étant pas admis à l'essai ASPEN.

Condition de remboursement	Justification
Renouveau	
<p>4. Le renouvellement du zanubrutinib ne doit être fondé que sur les évaluations suivantes :</p> <p>4.1. des analyses sanguines doivent être effectuées tous les mois au début du traitement, et moins souvent par la suite à la discrétion du médecin traitant;</p> <p>4.2. une épreuve d'imagerie réalisée au début du traitement, et chez les patients présentant une atteinte extramédullaire, l'épreuve d'imagerie doit être effectuée à la discrétion du médecin traitant.</p>	<p>Cette condition reflète le type d'évaluations effectuées dans l'essai ASPEN pour évaluer la réponse des patients au zanubrutinib.</p> <p>Dans l'essai ASPEN, les analyses sanguines sont effectuées tous les 28 jours jusqu'au cycle 12, et tous les 3 cycles par la suite. La fréquence des analyses sanguines de ce calendrier est considérée comme plus élevée que celle du calendrier utilisé pour les autres inhibiteurs de la BTK. Les analyses sanguines doivent être effectuées une fois par mois au début du traitement, et moins souvent par la suite à la discrétion du médecin traitant.</p> <p>L'épreuve d'imagerie devrait être effectuée au début du traitement chez tous les patients conformément à l'essai ASPEN; toutefois, chez les patients présentant une atteinte extramédullaire, la fréquence des épreuves d'imagerie établie dans l'essai (c.-à-d. tous les 3 cycles jusqu'au cycle 12 et tous les 6 cycles par la suite) est jugée inutile sur la base de la pratique clinique canadienne, et par conséquent, l'épreuve d'imagerie doit être effectuée à la discrétion du médecin traitant.</p>
Cessation	
<p>5. Le traitement par le zanubrutinib doit cesser dans les éventualités suivantes :</p> <p>5.1. progression de la maladie selon les critères d'évaluation de la réponse de l'IWWM;</p> <p>5.2. apparition d'effets toxiques inacceptables.</p>	<p>L'ACMTS n'a pas trouvé de données probantes indiquant qu'il serait efficace de poursuivre le traitement par le zanubrutinib après la progression de la maladie.</p>
Prescription	
<p>6. Le zanubrutinib doit être prescrit par un clinicien expert possédant l'expérience du traitement de la MW et de la surveillance du traitement. Comme il s'agit d'un traitement par voie orale, le zanubrutinib serait probablement administré en consultation externe.</p>	<p>Cette condition vise à ce que le traitement soit prescrit seulement aux patients chez qui il est approprié et à ce que les effets indésirables soient pris en charge rapidement de façon optimale.</p>
Prix	
<p>7. Le prix du zanubrutinib doit être négocié de manière à ce que le coût du traitement pour le régime d'assurance médicaments ne dépasse pas celui du traitement par le comparateur le moins cher remboursé dans le traitement de la MW RR.</p>	<p>Les données probantes sont insuffisantes pour justifier le paiement d'un surcoût pour le traitement de la MW RR par le zanubrutinib par rapport au comparateur le moins cher remboursé. Cette situation est attribuable à l'absence de données probantes comparatives directes et aux limites méthodologiques associées à la comparaison indirecte. Étant donné que le zanubrutinib est administré jusqu'à ce qu'il y ait progression de la maladie plutôt que pendant une période fixe, il faudrait une réduction de prix de plus de 93 % pour faire en sorte qu'il y ait une parité des coûts du médicament tout au long de la vie du patient.</p>
Faisabilité de l'adoption	
<p>8. Il faut se pencher sur la faisabilité de l'adoption du zanubrutinib.</p>	<p>Au prix indiqué, il faut s'attaquer à l'ampleur de l'incertitude de l'impact budgétaire pour assurer la faisabilité de l'adoption étant donné la différence entre l'estimation du promoteur et celle de l'ACMTS.</p>

BTK = tyrosine kinase de Bruton; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; IWWM = *International Workshop on Waldenström's macroglobulinemia*; MW = macroglobulinémie de Waldenström; RC = réponse complète; RR = réfractaire ou récidivante; SNC = système nerveux central; TBRP = très bonne réponse partielle

Guide de mise en œuvre

Les facteurs qui pourraient influencer sur la capacité des régimes d'assurance médicaments à mettre en œuvre une recommandation de remboursement, soulevés par le CEEP et les régimes, sont résumés dans le tableau 2.

Tableau 2 : Conseils de mise en œuvre du CEEP

Condition du tableau 1	Considérations et conseils
3.0	<p>Les patients présentant un lymphome du SNC actif sont exclus de l'essai ASPEN.</p> <p>Le CEEP, à l'instar des cliniciens experts, juge que le lymphome du SNC ne devrait pas être une raison d'empêcher un patient de recevoir le zanubrutinib. Les patients atteints d'un lymphome du SNC actif découlant de la MW (syndrome de Bing et Neel) bénéficieraient d'un traitement précoce par le zanubrutinib, comme c'est le cas pour l'ibrutinib, utilisé chez ce type de patients.</p>
3.1	<p>Les patients ayant déjà été exposés à un inhibiteur de la BTK sont exclus de l'essai ASPEN.</p> <p>Le CEEP est d'accord avec les cliniciens experts consultés par l'ACMTS sur le fait qu'aucune donnée probante provenant d'essais cliniques ne laisse croire que les patients présentant une progression de la maladie pendant la prise d'un inhibiteur de la BTK bénéficieraient d'un traitement par un autre inhibiteur covalent de la BTK. Si un patient ne répond pas au traitement par l'ibrutinib, il ne devrait pas être admissible au zanubrutinib. Le traitement par le zanubrutinib ne devrait être envisagé que chez les patients qui ont cessé le traitement par l'ibrutinib en raison d'une intolérance et non pas d'une progression de la maladie.</p>

BTK = tyrosine kinase de Bruton; MW = macroglobulinémie de Waldenström; RR = réfractaire ou récidivante

Points de discussion

- La MW est un lymphome lymphoplasmocytaire rare dont l'incidence au Canada est d'un cas pour 200 000 personnes par année. Étant donné son caractère indolent et les symptômes qui y sont associés, la MW peut évoluer vers une atteinte grave et potentiellement mortelle entraînant une morbidité importante chez les personnes âgées. Le traitement de première intention de référence contre la MW au Canada est la chimio-immunothérapie, le plus souvent par la combinaison bendamustine et rituximab (BR), suivi d'un traitement d'entretien par le rituximab. Le traitement par la combinaison BR est associé à des périodes de rémissions supérieures à cinq ans; toutefois, ce schéma n'est pas à visée curative. En effet, la MW récidivera tôt ou tard et nécessitera un autre traitement. Selon les cliniciens experts consultés par l'ACMTS, il n'existe aucun traitement de référence contre la MW RR, car peu de patients sont admissibles à une deuxième chimio-immunothérapie, et encore moins de patients sont admissibles à une greffe allogénique de cellules souches. Parmi ceux qui reçoivent une deuxième chimio-immunothérapie, les résultats sont sous-optimaux, et la durée des rémissions tend à raccourcir après chaque série ultérieure de chimio-immunothérapie. À l'heure actuelle, aucun inhibiteur de la BTK n'est remboursé par le régime public dans cette indication au Canada. En 2016, l'ACMTS a examiné l'ibrutinib pour la même indication et n'a pas recommandé son remboursement, évoquant des limites relatives aux données probantes non comparatives soumises à l'examen à cette époque. Actuellement, les patients ont accès aux inhibiteurs de la BTK par l'intermédiaire de programmes temporaires d'accès pour des raisons humanitaires ou de régimes d'assurance privés et, d'après les

commentaires provenant des cliniciens experts et des patients, l'ibrutinib et le zanubrutinib sont les traitements administrés le plus souvent en contexte de MW RR après l'échec de la chimio-immunothérapie. Le CEEP convient que les patients ont encore grandement besoin d'autres options thérapeutiques efficaces contre la MW, particulièrement ceux atteints de MW RR.

- Le CEEP se penche sur les résultats de l'essai ASPEN, un essai de supériorité de phase III qui ne montre aucune différence statistiquement significative entre le zanubrutinib et l'ibrutinib pour ce qui est des taux de RC/TBRP chez les patients atteints de MW RR. L'efficacité similaire de ces traitements concernant le taux de réponse est appuyée par l'analyse effectuée à postériori. Les résultats indiquent que le zanubrutinib est non inférieur à l'ibrutinib, ce qui laisse entendre que si le plan de l'essai n'avait pas été modifié, la non-infériorité du zanubrutinib par rapport à l'ibrutinib aurait été satisfaite. Toutefois, ces résultats sont limités par la nature exploratoire de l'analyse. Les données à long terme, soit la DR, la SSP et la SG, sont incomplètes au moment de l'analyse primaire. Comme l'essai ASPEN n'est pas terminé, d'autres données relatives à ces critères d'évaluation sont à venir; toutefois, le CEEP considère que l'interprétation de ces résultats sera limitée, car cet essai n'est pas assez puissant pour évaluer les différences entre les groupes, et leur évaluation (SSP et SG) est de nature exploratoire.
- L'absence de données probantes directes comparant le zanubrutinib aux schémas de chimio-immunothérapie remboursés par le régime public (c.-à-d. la chimiothérapie à base de rituximab) dans le traitement de la MW constitue une limite importante de cette demande. Les limites soulevées dans la CTI du promoteur concernant le zanubrutinib et les schémas de chimio-immunothérapie classiques empêchent le CEEP de tirer des conclusions concernant l'efficacité, l'innocuité et la QVLS comparatives. Toutefois, il reconnaît qu'étant donné la rareté de la MW et le besoin énorme à combler chez les patients atteints de MW RR, il devrait y avoir une plus grande tolérance à l'incertitude des données probantes. En outre, l'utilisation de l'ibrutinib est répandue actuellement dans la pratique clinique canadienne par l'intermédiaire des programmes temporaires d'accès pour des raisons humanitaires et par conséquent, le Comité juge que la fréquence de son utilisation en fait un traitement comparateur pertinent.
- L'essai ASPEN comprend un petit sous-groupe de patients (n = 37) qui ne peuvent se prêter à une chimio-immunothérapie classique en contexte de première intention (inaptes et n'ayant jamais été traités). Cet essai n'utilise aucun critère explicite pour définir cette population de patients, et la décision concernant l'admissibilité à une chimio-immunothérapie de première intention classique est prise par les chercheurs traitants en fonction de l'âge et des affections comorbides du patient. Le CEEP partage l'avis des cliniciens experts consultés par l'ACMTS selon lequel les données de l'essai sont insuffisantes pour déterminer précisément les patients atteints de MW qui sont vraiment incapables à recevoir la chimio-immunothérapie de première intention classique, et que la véritable inadmissibilité à la chimio-immunothérapie est rare, car il est possible d'ajuster l'intensité de dose pour répondre aux préoccupations relatives à la fragilité et aux affections comorbides. Par ailleurs, comme l'essai évalue le zanubrutinib chez une petite population de patients incapables et n'ayant jamais été traités, le CEEP est d'avis qu'il n'est pas certain du tout que les résultats de l'essai soient généralisables aux patients atteints de MW jugés habituellement aptes à recevoir le traitement de première intention. De plus, la CTI du promoteur ne comporte aucune analyse effectuée chez les patients n'ayant jamais été traités comparant le zanubrutinib à la combinaison BR, le schéma thérapeutique de référence le plus utilisé. Compte tenu de ces limites, et considérant l'efficacité du traitement de référence actuel dans ce contexte, le CEEP conclut que le zanubrutinib ne

devrait pas être remboursé comme traitement de première intention chez les patients atteints de MW qui n'ont jamais été traités.

- On ne constate aucune différence entre le groupe du zanubrutinib et celui de l'ibrutinib pour ce qui est de la QVLS (mesurée à l'aide des questionnaires QLQ-C30 et EQ-5D-5L de l'EORTC) dans l'essai ASPEN. Somme toute, le zanubrutinib n'entraîne pas de détérioration de la qualité de vie des patients. Cependant, les résultats rapportés par les patients dans l'essai sont de nature exploratoire et présentés de façon descriptive seulement. Ainsi, on est limité dans l'interprétation des données sur la qualité de vie disponibles.
- Le CEEP se penche sur le profil d'innocuité du zanubrutinib et considère qu'il cadre avec le profil connu des inhibiteurs de la BTK. Dans l'ensemble, la fréquence des EI et des événements indésirables graves (EIG) est comparable dans les deux groupes de traitement, à quelques exceptions près. Le zanubrutinib est associé à une fréquence plus élevée de neutropénie, bien que cette augmentation ne se traduise pas par une fréquence plus élevée d'infections. Chez les patients traités par l'ibrutinib, on constate une fréquence plus élevée de fibrillation auriculaire et d'événements hémorragiques majeurs, des effets secondaires importants des inhibiteurs de la BTK. La CTI n'évalue pas l'innocuité comparative du zanubrutinib aux schémas de chimio-immunothérapie classiques, mais si l'on se fie à l'expérience des cliniciens experts consultés par l'ACMTS, le zanubrutinib serait mieux toléré que les traitements de chimio-immunothérapie administrés actuellement chez les patients atteints de MW RR. À la lumière des données probantes disponibles, le CEEP conclut que le zanubrutinib pourrait présenter moins d'effets secondaires que les traitements comparateurs.
- Les observations provenant des groupes de défense des intérêts des patients indiquent que les patients veulent plus d'options thérapeutiques qui permettent une prolongation de la rémission et de la survie et une amélioration de la qualité de vie tout en présentant moins d'effets secondaires. À la lumière des données probantes de l'essai ASPEN, le CEEP en arrive à la conclusion que le zanubrutinib répond à certains des besoins soulevés par les patients, car il constitue une autre option thérapeutique par voie orale qui peut entraîner moins d'effets secondaires et ne présenter aucune détérioration apparente de la qualité de vie.
- L'ibrutinib est utilisé chez certains patients atteints de MW, mais aucune province ne le rembourse. Par conséquent, du point de vue d'un système public de soins de santé, le rapport coût/efficacité du zanubrutinib par rapport à celui de l'ibrutinib est moins pertinent que par rapport à celui des options remboursées par le régime public, qui seront supplantées si le zanubrutinib est remboursé.

Contexte

Le zanubrutinib (Brukinsa) est un inhibiteur à petite molécule de la BTK de deuxième génération, approuvé par Santé Canada dans le traitement de la MW chez l'adulte. Il est offert en gélules de 80 mg à prise orale, et la dose quotidienne totale recommandée est de 320 mg administrés selon l'une ou l'autre des posologies suivantes : 320 mg (quatre gélules de 80 mg) une fois par jour ou 160 mg (deux gélules de 80 mg) deux fois par jour. Le traitement par le zanubrutinib devrait se poursuivre jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables.

Sources d'information utilisées par le Comité

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

- une revue portant sur un essai clinique randomisé de phase III mené chez des adultes atteints de MW;
- les observations de patients recueillies par quatre groupes de défense des intérêts des patients : la CanCertainty Coalition, Lymphome Canada (LC), en collaboration avec la Canadian Organization for Rare Disorders (CORD), et la Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation of Canada (WMFC);
- les commentaires des régimes d'assurance médicaments publics et des organismes de lutte contre le cancer participant au processus d'examen de l'ACMTS;
- les commentaires de trois spécialistes cliniques possédant une expertise dans le diagnostic et le traitement de la MW;
- les observations présentées par un groupe de cliniciens, soit le Comité consultatif sur les médicaments (CCM) en hématologie de Santé Ontario (Action cancer Ontario);
- une analyse du modèle pharmacoéconomique et du rapport soumis par le promoteur.

Points de vue des parties prenantes

L'information présentée dans cette section résume les commentaires fournis par les groupes de défense des intérêts des patients et le groupe de cliniciens qui ont répondu à la demande de rétroaction de l'ACMTS, et par les cliniciens experts consultés par l'ACMTS aux fins de l'examen. Les facteurs soulevés par les régimes d'assurance médicaments provinciaux qui pourraient influencer sur leur capacité à mettre en œuvre une recommandation de remboursement sont également résumés.

Observations de patients

Quatre groupes de défense des intérêts des patients ont fourni des observations aux fins de l'examen sur le zanubrutinib dans le traitement de la MW : la CanCertainty Coalition, LC, en collaboration avec la CORD, et la WMFC. Les données recueillies par la CanCertainty Coalition proviennent de la documentation scientifique, du régime d'assurance médicaments d'ordonnance canadien, des caractéristiques démographiques de la population et de sondages menés antérieurement auprès des patients. La collecte et la présentation des données de la CanCertainty Coalition ont été réalisées exclusivement à l'aide de ressources et de membres du personnel de la Coalition et d'employés contractuels. LC, la CORD et la WMFC ont mené un sondage en ligne anonyme entre le 28 février 2021 et le 10 mai 2021 auprès de patients atteints de MW inscrits par l'intermédiaire de leurs bases de données respectives et par l'intermédiaire des réseaux sociaux.

Les symptômes de la MW ayant le plus de répercussions sur la QVLS des patients au moment du diagnostic sont la fatigue (66 %), les sueurs nocturnes (28 %), la neuropathie (24 %), la perte de poids et d'appétit (20 %) et la tendance aux ecchymoses et aux hémorragies (20 %). Au total, 81 % des personnes interrogées ont connu au moins une incidence psychologique et sociale du diagnostic de MW, dont le stress et l'anxiété (66 %),

l'insomnie (30 %), les répercussions sur les activités de la vie quotidienne (28 %), les problèmes de concentration et de perte de mémoire (19 %) et la dépression (19 %). En ce qui concerne le traitement, 17 % des patients sondés recevaient un traitement de première intention, 41 % étaient en rémission à la suite d'un traitement antérieur et 6 % subissaient une récurrence à la suite d'un traitement antérieur et étaient en attente d'amorcer un traitement. Les traitements reçus le plus souvent sont la chimiothérapie en monothérapie (55 %), les anticorps monoclonaux (63 %) et les inhibiteurs de la BTK (36 %). Les effets secondaires que les patients ont subis le plus souvent au cours du traitement contre la MW sont la fatigue (72 %), la neutropénie (47 %), la nausée (39 %), l'anémie (37 %), la neuropathie périphérique (37 %), la thrombocytopénie (30 %), l'éruption cutanée et les démangeaisons (26 %), les douleurs au dos et aux articulations (23 %), les ulcères buccaux (22 %), la diarrhée (20 %), la céphalée (19 %) et la perte de cheveux (17 %). La fatigue est particulièrement difficile à gérer. Les patients considèrent qu'il est particulièrement important d'avoir le choix d'un traitement et suffisamment d'options thérapeutiques. L'accès à un traitement efficace par voie orale est également jugé important pour les patients qui ne peuvent pas avoir accès à un traitement près de chez eux. Par ailleurs, le manque d'uniformité en matière de remboursement des traitements par voie orale au Canada est également mis en évidence. En ce qui concerne les résultats du traitement, les patients considèrent que la prolongation de la survie (75 %), la prolongation de la rémission (76 %), l'amélioration de la QVLS (70 %) et le nombre réduit d'effets secondaires (57 %) sont les plus importants.

Observations de cliniciens

Cliniciens experts consultés par l'ACMTS

Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS indiquent que le zanubrutinib serait utilisé en contexte de MW RR après l'échec de la chimio-immunothérapie classique, car ils s'attendent à ce qu'il soit plus efficace (entraînant une rémission plus longue) et moins toxique que des cycles répétés de chimio-immunothérapie. Ils n'envisageraient pas de manière générale un traitement par le zanubrutinib en contexte de première intention. Tous les patients devraient se voir offrir la chimio-immunothérapie en première intention, à moins qu'ils soient vraiment inaptes à recevoir autre chose qu'un traitement par le rituximab ou même le chlorambucil par voie orale. Ces patients ont un intervalle de traitement défini et peuvent apprécier une rémission prolongée après la chimio-immunothérapie (avec ou sans rituximab) et, de ce fait, réserver le zanubrutinib pour des intentions ultérieures n'entraîne aucune diminution de la survie. Le zanubrutinib ne devrait être offert qu'aux patients chez qui au moins un traitement a échoué. Les patients ne présentant aucun symptôme ne devraient pas être traités par le zanubrutinib à moins que l'on craigne l'imminence d'un syndrome d'hyperviscosité. Les patients présentant un risque élevé de complications hémorragiques (p. ex., intolérance aux antiplaquettaires ou à un équivalent anticoagulant) seraient également les moins aptes à recevoir un traitement par le zanubrutinib.

L'un des cliniciens experts fait remarquer que la MW est vraiment une maladie orpheline, car elle touche un ensemble restreint de patients présentant des manifestations cliniques uniques qui ne répondent pas aussi bien à la chimio-immunothérapie que d'autres lymphomes indolents (p. ex., lymphome folliculaire), les options thérapeutiques étant peu nombreuses et généralement inefficaces au moment de la récurrence et les possibilités de nouveaux traitements étant pratiquement inexistantes par l'intermédiaire d'essais cliniques. Par conséquent, l'accès à des inhibiteurs de la BTK est impératif chez ce groupe de patients.

Groupes de cliniciens

Un exposé d'observations a été fourni conjointement par deux cliniciens inscrits au nom du Comité consultatif sur les médicaments en hématologie de Santé Ontario (Action cancer Ontario) aux fins du présent examen sur le zanubrutinib dans le traitement de la MW.

La plupart des patients montrent une bonne réponse au traitement par la combinaison BR en première intention et ne connaissent aucune récurrence pendant plusieurs années. Contrairement aux cliniciens experts consultés par l'ACMTS, le groupe de cliniciens émet l'avis que le zanubrutinib pourrait être utilisé en contexte de première intention ou après une récurrence étant donné qu'à l'heure actuelle, aucune donnée probante ne montre l'ordre précis d'administration du traitement par le zanubrutinib. Toutefois, ce sont les patients présentant une maladie récidivante qui font face à un besoin important à combler en matière d'options thérapeutiques supplémentaires, y compris les inhibiteurs de la BTK. Les cliniciens indiquent que les patients chez qui ce traitement est le plus approprié sont ceux présentant une MW RR symptomatique.

Observations des régimes d'assurance médicaments

Les commentaires provenant des régimes d'assurance médicaments soulèvent des facteurs qui concernent les comparateurs pertinents, l'amorce et l'arrêt du traitement, la généralisabilité, la prestation de soins et les aspects systémique et économique. Le CEEP a soupesé les données probantes provenant de l'essai ASPEN et d'autres considérations d'ordre clinique, dont les commentaires des cliniciens experts consultés par l'ACMTS, pour fournir les réponses qui figurent dans le tableau 3.

Tableau 3 : Réponses aux questions des régimes d'assurance publics

Questions de mise en œuvre	Réponse
Comparateurs pertinents	
Comment le zanubrutinib se compare-t-il aux schémas de chimiothérapie à base de rituximab dans le traitement de la MW chez les patients n'ayant jamais été traités et chez ceux présentant une maladie RR?	Le CEEP partage l'avis des cliniciens experts consultés par l'ACMTS selon lequel les schémas à base de rituximab sont couramment utilisés en contexte de première intention, tandis que le zanubrutinib serait envisagé seulement comme traitement de deuxième intention ou plus chez les patients atteints de MW RR. Il n'existe aucune donnée provenant d'essais cliniques qui compare les schémas à base de rituximab au zanubrutinib dans le traitement de la MW RR. L'évaluation de l'équipe d'examen de l'ACMTS concernant la comparaison indirecte du promoteur entre le zanubrutinib et les traitements comparateurs à base de rituximab indique qu'on ne peut tirer aucune conclusion sur l'efficacité comparative étant donné les limites de l'analyse.

Questions de mise en œuvre	Réponse
<p>Dans l'essai ASPEN, on compare le zanubrutinib à l'ibrutinib, qui n'est remboursé nulle part au Canada. L'ibrutinib, utilisé dans le traitement de la MW chez les patients ayant déjà reçu au moins un traitement, a déjà fait l'objet d'un examen par le CEEP, et on ne recommande pas son remboursement. Il peut être offert à certains patients (sans frais) par l'intermédiaire d'un programme de soutien parrainé par le fabricant.</p> <p>Les comparateurs pertinents pour la MW dans les provinces et territoires canadiens sont la chimiothérapie à base de rituximab pour les patients n'ayant jamais été traités et dans les cas de récurrence. Le retraitement par le rituximab est remboursé chez les patients présentant une période sans récurrence (de 6 à 12 mois selon la province ou le territoire) suivant la dernière dose de rituximab.</p> <p>Les schémas de chimiothérapie à base de rituximab sont : la combinaison BR, la combinaison DRC et, parfois, la combinaison rituximab/cyclophosphamide/dexaméthasone.</p>	<p>Le CEEP reconnaît l'absence de données probantes directes qui comparent le zanubrutinib à des traitements de référence remboursés au Canada. Toutefois, il reconnaît également l'utilisation répandue de l'ibrutinib au Canada actuellement par l'intermédiaire de programmes d'accès pour des raisons humanitaires et par conséquent, le considère comme un comparateur actif pertinent.</p>
Amorce du traitement	
<p>Dans l'essai ASPEN, les participants n'ayant jamais reçu de traitement doivent avoir été jugés inaptes à la chimio-immunothérapie classique en raison d'affections comorbides et de facteurs de risque. Dans cet essai, la définition d'« inapte » est déterminée par le médecin en fonction des affections comorbides et des facteurs de risque. On ne tient pas compte de la préférence du patient pour déterminer si le patient est jugé inapte.</p> <p>L'utilisation du zanubrutinib contre la MW qui n'a jamais été traitée devrait-elle être limitée aux patients présentant une contre-indication ou étant inaptes à la chimio-immunothérapie? Si tel est le cas, qu'est-ce qui détermine ou définit le fait d'être inapte à recevoir la chimio-immunothérapie classique?</p>	<p>Le CEEP ne recommande pas le remboursement du zanubrutinib dans le traitement de la MW chez les patients jugés inaptes à la chimio-immunothérapie classique en contexte de première intention (qui n'ont jamais été traités).</p>
<p>Les patients ayant déjà été traités par un inhibiteur de la BTK sont exclus de l'essai ASPEN. Les patients ayant connu une progression de la maladie au cours d'un traitement antérieur par un inhibiteur de la BTK devraient-ils être admissibles au traitement par le zanubrutinib?</p>	<p>À l'instar des cliniciens experts, le CEEP estime qu'il n'existe aucune donnée probante provenant d'essais cliniques qui laisse entendre que les patients qui connaissent une progression de la maladie au cours d'un traitement antérieur par un inhibiteur de la BTK bénéficieraient d'un traitement par un autre inhibiteur covalent de la BTK. Si un patient n'a pas répondu au traitement par l'ibrutinib, il ne devrait pas être admissible au zanubrutinib. Le traitement par le zanubrutinib ne devrait être envisagé que chez les patients qui ont cessé le traitement par l'ibrutinib en raison d'une intolérance et non pas d'une progression de la maladie.</p>

Questions de mise en œuvre	Réponse
Les patients montrant des signes de transformation de la maladie et ceux présentant un lymphome du SNC actif sont exclus de l'essai ASPEN. Ces patients devraient-ils être admissibles au traitement par le zanubrutinib?	<p>Le CEEP convient avec les cliniciens que les inhibiteurs de la BTK ne sont pas utilisés dans les cas de transformation de la maladie et que par conséquent, les patients présentant des signes de transformation de la maladie ne devraient pas être admissibles au traitement par le zanubrutinib.</p> <p>Le CEEP, à l'instar des cliniciens experts, juge que le lymphome du SNC ne devrait pas être une raison d'empêcher un patient de recevoir le zanubrutinib. Les patients atteints d'un lymphome du SNC actif découlant de la MW (syndrome de Bing et Neel) bénéficieraient d'un traitement précoce par le zanubrutinib, comme c'est le cas pour l'ibrutinib, utilisé chez ce type de patients.</p>
Poursuite du traitement ou renouvellement du remboursement	
Comme l'indique la monographie du produit, la posologie du zanubrutinib est de 320 mg par voie orale une fois par jour ou de 160 mg par voie orale deux fois par jour jusqu'à ce qu'il y ait progression de la maladie ou apparition d'effets toxiques inacceptables. Un schéma posologique particulier est-il à privilégier pour le zanubrutinib?	Le CEEP et les cliniciens experts estiment que le schéma correspondant à une fois par jour est préférable.
Le zanubrutinib risque de provoquer des interactions médicamenteuses. Cela peut-il entraîner le recours à des ressources supplémentaires en pharmacie?	Le CEEP reconnaît que le zanubrutinib peut entraîner le recours à des ressources supplémentaires en pharmacie.
Généralisabilité	
Les patients qui reçoivent un autre type de traitement et qui ne montrent aucune progression de la maladie devraient-ils passer au zanubrutinib si, par ailleurs, ils répondent aux critères? Dans l'affirmative, quel est le meilleur moment pour ce faire?	Le CEEP se range à l'avis des cliniciens experts, selon lequel si le traitement actuel est efficace et bien toléré, aucun changement de médicament ne s'avère nécessaire.
Dans quelles situations cliniques le zanubrutinib serait-il utilisé plutôt que les traitements offerts actuellement (p. ex., combinaison BR, chimiothérapie à base de rituximab, ibrutinib remboursé par les régimes d'assurance privés)?	Le CEEP et les cliniciens experts estiment que le zanubrutinib serait envisagé chez les patients atteints de MW RR comme traitement de deuxième intention ou plus et qui n'ont jamais reçu de traitement par un inhibiteur de la BTK (à moins que ce traitement ait été interrompu pour cause d'intolérance).
Algorithme de financement	
Le zanubrutinib pourrait changer l'ordre actuel d'administration des autres options thérapeutiques offertes. Si le zanubrutinib est recommandé en contexte de première intention chez les patients n'ayant jamais été traités et qui sont incapables de recevoir la chimio-immunothérapie, la combinaison rituximab-bendamustine ou la chimiothérapie à base de rituximab serait-elle offerte comme traitement de deuxième intention ou plus?	Le CEEP ne recommande pas le remboursement du zanubrutinib dans le traitement de la MW chez les patients jugés incapables de recevoir la chimio-immunothérapie classique en contexte de première intention (qui n'ont jamais été traités).
Prestation de soins	
La concentration de 80 mg par gélule (en bouteilles de 120 gélules) facilite-t-elle l'administration et les modifications posologiques sans qu'il y ait perte de médicament?	Le CEEP est d'avis que la concentration des gélules de zanubrutinib facilite l'administration et les modifications posologiques sans qu'il y ait perte de médicament.

Questions de mise en œuvre	Réponse
Aspects systémique et économique	
<p>Les régimes d'assurance médicaments font remarquer ce qui suit :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Il existe un prix confidentiel négocié pour le biosimilaire du rituximab et le rituximab administré par voie SC. La bendamustine et le bortézomib sont offerts sous forme générique. 	<p>Il faudra tenir compte de l'existence de prix confidentiels négociés si des négociations de prix sont menées pour le zanubrutinib.</p>

AIB = analyse d'impact budgétaire; APP = Alliance pancanadienne pharmaceutique; BID = deux fois par jour; BTK = tyrosine kinase de Bruton; BR = bendamustine et rituximab; CEEP = Comité d'experts en examen du PPEA; DRC = dexaméthasone, rituximab et cyclophosphamide; MW = macroglobulinémie de Waldenström; RR = réfractaire ou récidivante; SC = sous-cutanée; SNC = système nerveux central.

Données probantes cliniques

Études pivots et études de protocole acceptable

Description des études

L'essai ASPEN est un essai clinique randomisé de phase III en cours, multicentrique et mené en mode ouvert, visant à comparer l'efficacité et l'innocuité du zanubrutinib et de l'ibrutinib chez des patients atteints de MW qui ont besoin d'un traitement. Entre janvier 2017 et juillet 2018, 164 patients atteints de MW RR et 37 patients atteints de MW inaptes et n'ayant jamais été traités ont été recrutés dans la cohorte 1 (patients présentant une mutation du gène MYD88) et répartis au hasard dans un rapport de 1:1 dans deux groupes, l'un recevant l'ibrutinib (420 mg une fois par jour) et l'autre recevant le zanubrutinib (160 mg, deux fois par jour) en suivant des cycles de 28 jours. La cohorte 2 est un groupe non comparatif et non randomisé constitué de 28 patients (statut mutationnel du gène MYD88 de type sauvage ou inconnu), dont 23 patients atteints de MW RR et 5 patients atteints de MW inaptes et n'ayant jamais été traités qui ont tous reçu le zanubrutinib (160 mg, deux fois par jour). Le critère d'évaluation principal de l'efficacité est la proportion de patients de chaque groupe de la cohorte 1 obtenant soit une RC ou une TBRP, déterminée par un comité d'examen indépendant (CEI) à l'aide d'une adaptation des critères de réponse mis à jour lors du sixième IWWM. Les autres critères d'évaluation sont la DR, la SSP, l'amélioration des symptômes liés au cancer, la SG, la QVLS et l'utilisation des ressources médicales.

Les indications les plus courantes (> 20 %) pour l'amorce du traitement dans la cohorte 1 sont la fatigue (57,2 %), l'anémie (43,8 %), les symptômes B (30,3 %), l'hyperviscosité (26,9 %) et la neuropathie périphérique (22,4 %). L'âge médian de tous les patients est de 70 ans. La majorité des patients sont des hommes (66,7 %), et la plupart sont de race blanche (91,0 %). Dans la cohorte 2, l'âge médian est de 72 ans; 50 % des patients sont des hommes et 96,4 % sont de race blanche. Les indications les plus courantes pour l'amorce du traitement sont la fatigue (60,7 %), les symptômes B (35,7 %), l'anémie (32,1 %), l'hyperviscosité (21,4 %) et la neuropathie périphérique (10,7 %).

Efficacité

Cohorte 1 – mutation MYD88^{L265P}

Le suivi médian de la cohorte 1 est de 19,4 mois. Le taux de RC/TBRP évalué par le CEI est de 19,2 % (IC à 95 % de 12,0 % à 28,3 %) dans le groupe de l'ibrutinib et de 28,4 % (IC à 95 %

de 19,9 % à 38,2 %) dans celui du zanubrutinib. Chez les patients atteints de MW RR, le taux de RC/TBRP évalué par le CEI est de 19,8 % (IC à 95 % de 11,7 % à 30,1 %) dans le groupe de l'ibrutinib et de 28,9 % (IC à 95 % de 19,5 % à 39,9 %) dans celui du zanubrutinib (P = 0,116). Chez les patients inaptes et n'ayant jamais été traités, le taux de RC/TBRP évalué par le CEI est de 16,7 % (IC à 95 % de 3,6 % à 41,4 %) dans le groupe de l'ibrutinib et de 26,3 % (IC à 95 % de 9,1 % à 51,2 %) dans celui du zanubrutinib.

Neuf patients du groupe de l'ibrutinib et six du groupe du zanubrutinib ont amorcé un traitement anticancéreux ne faisant pas partie du protocole. Le temps écoulé médian avant le début de ce traitement est de 6,44 mois dans le groupe du traitement par l'ibrutinib et de 6,83 mois dans celui du traitement par le zanubrutinib. La SSP médiane n'est atteinte dans aucun des groupes de traitement. Le taux de survie sans progression après 12 mois est de 87,2 % (IC à 95 % de 78,6 % à 92,5 %) chez les patients du groupe de l'ibrutinib et de 89,7 % (IC à 95 % de 81,7 % à 94,3 %) chez ceux du groupe du zanubrutinib, et après 18 mois, il atteint 83,8 % (IC à 95 % de 74,5 % à 89,9 %) dans le groupe de l'ibrutinib et 85,0 % (IC à 95 % de 75,2 % à 91,2 %) dans celui du zanubrutinib. La SG médiane n'est atteinte dans aucun des groupes de traitement. À la date limite de collecte des données (31 août 2019), huit décès étaient survenus dans le groupe de l'ibrutinib contre six dans celui du zanubrutinib. Le taux de survie sans progression après 12 mois chez les patients du groupe de l'ibrutinib est de 93,9 % (IC à 95 % de 86,8 % à 97,2 %) et de 97,0 % (IC à 95 % de 90,9 % à 99,0 %) chez ceux du groupe du zanubrutinib.

La QVLS, qui est un critère d'évaluation de nature exploratoire a, en moyenne, augmenté numériquement durant la période d'observation de l'essai dans les deux groupes de traitement. La variation de la moyenne des moindres carrés (MC) (erreur type [ET]) du score de l'état de santé général/QV du questionnaire QLQ-C30 de l'EORC est de 69,0 (2,3) pour le groupe de l'ibrutinib et de 68,3 (2,2) pour celui du zanubrutinib (différence de -0,69 [IC à 95 % de -4,95 à 3,57]). La variation moyenne (ÉT) du score du questionnaire EQ-5D-5L à partir du début de l'essai est de 9,0 (17,90) pour le groupe de l'ibrutinib et de 13,7 (14,66) pour celui du zanubrutinib (au jour 1 du cycle 13).

Cohorte 2 – mutation MYD88^{T5}

Le suivi médian de la cohorte 2 est de 17,8 mois. Le taux de RC/TBRP évalué par le CEI est de 26,9 % (IC à 95 % de 11,6 % à 47,8 %). Dans la cohorte 2, aucun patient n'obtient une RC. Trois patients (un inapte et n'ayant jamais été traité et deux présentant une MW RR) ont amorcé un traitement anticancéreux ne faisant pas partie du protocole, le temps écoulé médian avant le début du traitement étant de 3,61 mois.

Innocuité

Dans la cohorte 1, pratiquement tous les patients (97 [99,0 %] traités par l'ibrutinib et 98 [97,0 %] traités par le zanubrutinib) ont connu au moins un EI; des EI de grade 3 ou plus sont survenus chez 62 patients (63,3 %) du groupe de l'ibrutinib et 59 patients (58,4 %) du groupe du zanubrutinib. Des EIG sont survenus chez 40 patients (40,8 %) du groupe de l'ibrutinib et 40 patients (39,6 %) du groupe du zanubrutinib. L'EIG survenu le plus souvent dans le groupe de l'ibrutinib est la pneumonie (9 patients [9,2 %]), suivie de la pyrexie et de la sepsie (3 patients [3,1 %] dans chaque cas). Dans le groupe du zanubrutinib, les EIG survenus le plus souvent sont la neutropénie fébrile, l'influenza et la neutropénie (3 patients [3,0 %] dans chaque cas). Neuf patients (9,2 %) du groupe de l'ibrutinib et quatre (4,0 %) du groupe du zanubrutinib ont connu des EI entraînant l'arrêt du traitement à l'étude. Au total, 7 patients (7,1 %) du groupe de l'ibrutinib et 6 (5,9 %) du groupe du zanubrutinib étaient décédés au

moment de la date limite de collecte des données; 5 patients (5,1 %) du groupe de l'ibrutinib et 1 patient (1,0 %) du groupe du zanubrutinib sont décédés dans les 30 jours suivant la dernière dose du médicament à l'étude.

Les EI notables sont la neutropénie, l'hémorragie (saignements mineurs et majeurs), les événements cardiovasculaires et le cancer primitif secondaire. Dans la cohorte 1, la neutropénie est survenue chez 12 patients (12,2 %) du groupe de l'ibrutinib et 25 patients (24,8 %) du groupe du zanubrutinib. Toutefois, le nombre plus élevé de cas de neutropénie parmi les patients traités par le zanubrutinib ne s'est pas traduit par un nombre accru de cas d'infection dans ce groupe. Cinquante-huit patients (59,2 %) du groupe de l'ibrutinib et 49 patients (48,5 %) du groupe du zanubrutinib ont connu une hémorragie (y compris des saignements mineurs touchant les muqueuses et la peau). Une hémorragie majeure est survenue chez 9 patients (9,2 %) du groupe de l'ibrutinib et 6 patients (5,9 %) du groupe du zanubrutinib. La fibrillation et le flutter auriculaires sont survenus chez 14 patients (14,3 %) du groupe de l'ibrutinib et 2 patients (2,0 %) du groupe du zanubrutinib. Un cancer primitif secondaire est apparu chez 11 patients (11,2 %) du groupe de l'ibrutinib et 12 patients (11,9 %) du groupe du zanubrutinib.

Évaluation critique

L'essai ASPEN est un essai mené en mode ouvert. Par conséquent, il existe des sources importantes de biais issus de l'absence d'insu dans l'assignation du traitement; le fait que le patient soit au courant du traitement qu'il reçoit peut avoir une incidence sur certains critères d'évaluation relatifs à l'innocuité, et des soins de soutien différents peuvent avoir été offerts aux patients dans les deux groupes de traitement. Le critère d'évaluation principal et les critères d'évaluation secondaires sont appropriés et bien décrits. Les données sont incomplètes en ce qui a trait aux résultats relatifs au temps écoulé avant la survenue d'un événement, et la SSP et la SG médianes ne sont atteintes dans aucun des groupes de traitement. Étant donné que l'essai ASPEN n'est pas terminé, les analyses à venir fourniront peut-être davantage de renseignements sur les résultats relatifs au temps écoulé avant la survenue d'un événement. En plus de la SSP et de la SG, le temps écoulé avant un prochain traitement est déterminé comme étant un critère d'évaluation important de l'efficacité dans le protocole de la revue systématique, mais il s'agit d'un critère d'évaluation exploratoire, ce qui limite l'interprétation des résultats. D'autres critères d'évaluation importants, dont la SG et la QVLS sont également exploratoires dans l'essai. Fait à noter, le seul critère d'évaluation défini dans le plan d'analyse statistique hiérarchique, soit le taux de RC/TBRP chez la population de patients de la cohorte 1 présentant une MW RR, n'atteint pas la signification statistique.

L'ibrutinib n'est pas le comparateur le plus pertinent pour le zanubrutinib dans la pratique clinique canadienne. Les comparateurs remboursés par les régimes publics les plus pertinents pour traiter la MW dans les provinces et territoires canadiens sont la chimiothérapie à base de rituximab chez les patients n'ayant jamais été traités et ceux qui connaissent une récurrence. Ainsi, dans le contexte clinique actuel, la pertinence est limitée et il est impossible de répondre à la question portant sur l'efficacité et l'innocuité comparatives du zanubrutinib et du traitement classique administré actuellement au Canada. Les critères d'inclusion de l'essai ASPEN sont généralement acceptables compte tenu de la population de patients visée. Toutefois, l'exclusion des patients présentant une atteinte du système nerveux central (SNC) dans l'essai ASPEN, bien que justifiée au moment où l'essai a été conçu en raison de l'absence de lignes directrices relatives à la prise en charge de la maladie, n'est pas jugée appropriée, car ces patients (c.-à-d. ceux atteints du syndrome de Bing et Neel) peuvent bénéficier d'un traitement précoce par un inhibiteur de la BTK. Dans cet essai,

un patient n'ayant jamais été traité est défini comme étant un patient qui est inapte à la chimio-immunothérapie en fonction de l'âge ou des affections comorbides. Cette définition ne correspond pas à celle utilisée habituellement dans la pratique de l'oncologie, soit un patient n'ayant jamais reçu de traitement anticancéreux. Par conséquent, les données probantes de l'essai concernant l'efficacité et l'innocuité du zanubrutinib par rapport à celles de l'ibrutinib chez les patients qui n'ont réellement jamais été traités sont insuffisantes pour orienter les décisions relatives au traitement dans la pratique clinique chez cette population de patients.

Comparaisons indirectes

Description des études

La CTI soumise par le promoteur utilisée pour établir le modèle pharmacoéconomique a fait l'objet d'une analyse et d'une synthèse. Une comparaison indirecte deux à deux ajustée (CIA) reposant sur une revue systématique de la documentation a été réalisée. Elle compare les données individuelles sur les patients du groupe du zanubrutinib de l'essai ASPEN à celles appariées des populations de rapports d'essais cliniques pertinents pour des schémas de chimiothérapie chez des adultes atteints de MW RR ou n'ayant jamais été traitée. L'analyse est fondée sur une revue systématique de la documentation qui a permis de relever 33 essais, surtout rétrospectifs, qui, par la suite, ont été exclus de la CTI. Au total, trois essais ont fait partie de la CIA qui comprennent respectivement des patients atteints de MW RR, des patients atteints de MW qui n'a jamais été traitée et un mélange des deux. Les interventions utilisées sont le zanubrutinib, la combinaison BR et la combinaison DRC; toutefois, la combinaison DRC a été utilisée chez des patients n'ayant jamais été traités contre le MW et la combinaison BR chez des patients atteints de MW RR. Trois séries de CIA par paires ont été effectuées; deux comparaisons par paires appariant l'ensemble de la population du traitement par le zanubrutinib (N = 102) à celle du traitement par la combinaison BR (N = 71) et à celle de la combinaison DRC (N = 72), séparément. Une analyse par sous-groupes a été réalisée en appariant les patients atteints de MW RR traités par le zanubrutinib à la population traitée par la combinaison BR. Aucune CIA n'a été effectuée concernant expressément la sous-population de patients inaptes et n'ayant jamais été traités de l'essai ASPEN étant donné la petite taille de l'échantillon de cette population dans le groupe du zanubrutinib (n = 19). Plusieurs des variables prédéterminées, dont l'indice fonctionnel ECOG, la concentration de bêta 2-microglobuline et le statut mutationnel des gènes MYD88/CXCR4, ne sont pas prises en compte durant la pondération en raison des limites des données disponibles. Dans la CIA qui compare le zanubrutinib à la combinaison BR, les variables prises en compte dans le processus de pondération sont l'âge, le traitement antérieur, la concentration d'IgM, le score MW de l'IPSS (International Prognostic Scoring System) et la présence d'une atteinte extramédullaire. Dans la CIA qui compare le zanubrutinib à la combinaison DRC, ces variables sont l'âge, la numération plaquettaire, le taux d'hémoglobine et la présence d'une atteinte extramédullaire.

Efficacité

D'après les résultats de la CIA comparant le zanubrutinib à la combinaison BR après la pondération, le zanubrutinib est supérieur à la combinaison BR, de même que dans le sous-groupe de la MW RR pour ce qui est de la SSP et de la SG, toutefois, ces résultats manquent de précision, car les intervalles de confiance à 95 % sont grands. Le zanubrutinib est associé à une SSP beaucoup plus longue (rapport des risques instantanés [RRI] : 0,37 [IC à 95 % de 0,15 à 0,91]) que la combinaison BR après la pondération. Comparativement à la combinaison DRC, le zanubrutinib est associé à une SSP beaucoup plus longue (RRI : 0,35 [IC à 95 % de 0,14 à 0,86]) après la pondération. Le rapport des risques instantanés pour la SG

concernant la comparaison entre le zanubrutinib et la combinaison BR indique une SG plus longue (différence statistiquement significative) pour l'ensemble de la population après la pondération (RRI : 0,29 [IC à 95 % de 0,10 à 0,85]).

Innocuité

Il n'y a pas de données probantes indirectes sur l'innocuité ou les répercussions sur la QVLS comparatives entre le zanubrutinib et des schémas chimiothérapeutiques pertinents.

Évaluation critique

La CTI repose sur une revue systématique de la documentation menée de façon appropriée qui met en évidence la population pertinente et les critères d'évaluation d'intérêt aux fins de cet examen. La sélection a été effectuée selon les méthodes standards, les essais ayant été sélectionnés de façon indépendante à deux reprises, selon des critères prédéfinis. Aucune évaluation formelle de la qualité des essais retenus n'a été réalisée, ce qui constitue une limite importante. La CIA soumise par le promoteur part du principe que tous les modificateurs de l'effet thérapeutique et les facteurs du pronostic sont pris en compte dans le modèle. Une liste complète de facteurs de pronostic et de modificateurs de l'effet thérapeutique repérés au moyen des voies appropriées figure dans le rapport et, selon les discussions menées auprès des cliniciens experts consultés par l'ACMTS, ils sont jugés pertinents; toutefois, certains de ces facteurs, dont l'indice fonctionnel ECOG, la concentration de bêta 2-microglobulines et le statut mutationnel des gènes MYD88/CXCR4, ne sont pas pris en compte dans le calcul du coefficient de pondération. Cela peut introduire un biais, car ce ne sont pas tous les facteurs de pronostic ni les modificateurs de l'effet thérapeutique déterminés au départ qui sont pris en compte dans les coefficients de pondération. Par ailleurs, il y a des divergences entre les dates limites de collecte des données des variables déterminées, et celles des variables disponibles aux fins de pondération, ce qui peut fausser davantage les résultats. En ce qui a trait à la validité externe, les essais choisis pour la comparaison indirecte comprennent le traitement par la combinaison DRC chez la population n'ayant jamais été traitée et la combinaison BR chez la population RR. Dans les échanges avec les cliniciens experts consultés par l'ACMTS, la comparaison avec la combinaison DRC en première intention chez la population n'ayant jamais été traitée est jugée non pertinente, car elle ne reflète pas la pratique clinique au Canada. Aucun essai n'a été retenu dans les résultats de la revue systématique de la documentation concernant la combinaison BR chez la population n'ayant jamais été traitée, qui est le traitement de référence au Canada, et n'a donc pas fait partie de l'analyse des patients n'ayant jamais été traités. En outre, aucun essai n'a été retenu pour l'analyse des patients n'ayant jamais été traités et qui sont jugés inaptes à recevoir la chimio-immunothérapie.

Données probantes économiques

Cout et rapport cout/efficacité

Tableau 4 : Résumé de l'évaluation économique

Aspect	Description
Type d'évaluation économique	Analyse cout-utilité Modèle à survie partitionnée
Population cible	Patients atteints de macroglobulinémie de Waldenström (MW) réfractaire ou récidivante (RR) ou qui n'a jamais été traitée
Traitement	Zanubrutinib
Prix indiqué	67,9833 \$ par gélule de 80 mg à prise orale
Cout du traitement	Première année : 99 324 \$ Années suivantes : 99 324 \$
Comparateurs	Patients atteints de MW RR : combinaison BR Patients atteints de MW n'ayant jamais été traitée : combinaison DRC
Perspective	Payeur de soins de santé financé par les fonds publics au Canada
Critères d'évaluation	AVAQ, AV
Horizon temporel	Vie entière (30 ans)
Principales sources de données	<ul style="list-style-type: none"> Un essai de phase III mené en mode ouvert (ASPEN), qui comprend des patients atteints de MW RR et de MW n'ayant jamais été traitée, a été utilisé pour déterminer la SG et la SSP pour le zanubrutinib. Des CIA ont été effectuées pour évaluer l'efficacité comparative du zanubrutinib et de la combinaison BR et de la combinaison DRC dans deux essais à un seul groupe de traitement.
Principales limites	<ul style="list-style-type: none"> Le promoteur a utilisé le comparateur DRC chez les patients n'ayant jamais été traités plutôt que la combinaison BR, qui est le traitement de première intention privilégié selon les cliniciens experts. Le comparateur utilisé en contexte de MW RR est la combinaison BR, alors que les cliniciens indiquent que les schémas à base de bortézomib sont privilégiés. La demande ne présente aucune donnée qui compare le zanubrutinib à la combinaison BR en contexte de première intention chez les patients n'ayant jamais été traités ou au bortézomib en contexte de MW RR. Les CIA effectuées par le promoteur sont limitées par l'hétérogénéité clinique entre les essais retenus, des résultats imprécis relatifs à la SSP et à la SG et des lacunes méthodologiques inhérentes à ces essais. Par conséquent, aucune conclusion ne peut être tirée de ces CIA concernant l'efficacité du zanubrutinib par rapport aux schémas chimiothérapeutiques classiques et aucune donnée probante ne vient appuyer un bénéfice différentiel du zanubrutinib par rapport aux traitements utilisés actuellement dans la pratique canadienne. Le promoteur surestime la SG des patients atteints de MW découlant de son extrapolation, particulièrement chez les patients recevant le zanubrutinib. Les cliniciens experts ont aidé à déterminer des estimations plus appropriées de la survie chez les patients atteints de MW. Les hypothèses du promoteur concernant une utilisation ultérieure du traitement sont associées à une incertitude importante.

Aspect	Description
Résultats de la réanalyse de l'ACMTS	<ul style="list-style-type: none"> L'ACMTS n'a pu établir un scénario de référence en raison de la rareté des données probantes cliniques et d'un degré élevé d'incertitude touchant les comparateurs appropriés. Comme le zanubrutinib est administré jusqu'à ce qu'il y ait progression de la maladie plutôt que pendant une période fixe, comme c'est le cas pour les combinaisons BR et Bor-DR, l'ACMTS a réalisé une analyse de coûts qui compare les coûts à vie du zanubrutinib si administré jusqu'à ce qu'il y ait progression de la maladie ou apparition d'effets toxiques (actualisés à un taux annuel de 1,5 %) aux comparateurs pertinents Bor-DR et BR en contextes respectifs de MW RR et de MW qui n'a jamais été traitée. En contexte de MW RR, les coûts à vie du zanubrutinib sont estimés à 514 116 \$ par patient, tandis que la combinaison Bor-DR coûte 32 463 \$ par patient, si elle est administrée pendant le nombre maximal de cycles de traitement. En contexte de MW n'ayant jamais été traitée, les coûts à vie du zanubrutinib sont estimés à 805 190 \$ par patient, tandis que la combinaison BR coûte 37 135 \$ par patient, si elle est administrée pendant le nombre maximal de cycles de traitement. Bien qu'il y ait une incertitude importante quant à la question de savoir si le zanubrutinib procure un bénéfice clinique par rapport aux traitements remboursés actuellement, il est évident que le zanubrutinib sera associé à des coûts substantiels. Une réduction de prix du zanubrutinib supérieure à 93 % serait nécessaire pour assurer la parité des coûts avec combinaison Bor-DR chez les patients atteints de MW RR, et dans le cas de la combinaison BR chez les patients atteints de MW n'ayant jamais été traitée, cette réduction de prix devrait être supérieure à 95 %.

AV = année de vie; AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; Bor-DR = bortézomib, dexaméthasone et rituximab; BR = bendamustine et rituximab; CIA = comparaison indirecte deux à deux ajustée; DRC = dexaméthasone, rituximab et cyclophosphamide; RCED = rapport coût/efficacité différentiel; SG = survie globale

Impact budgétaire

À la lumière du scénario de référence de l'ACMTS, on s'attend à ce que l'impact budgétaire du remboursement du zanubrutinib dans le traitement de la MW soit de 3 075 366 \$ la première année, de 5 673 159 \$ la deuxième année et de 8 665 803 \$ la troisième année, pour un impact budgétaire sur trois ans de 17 414 328 \$. L'ACMTS estime l'impact budgétaire à 4 435 153 \$ en contexte de première intention et à 12 979 175 \$ en contexte de deuxième intention sur trois ans. Cette estimation est plus du double de celle de l'impact budgétaire sur trois ans du promoteur qui s'établit à 5 125 851 \$ (1 510 557 \$ en contexte de première intention et 3 615 293 \$ en contexte de deuxième intention).

Comité d'experts en examen du PPEA de l'ACMTS

Membres du Comité

Les D^{rs} Maureen Trudeau (présidente), Catherine Moltzan, Jennifer Bell, Matthew Cheung, Winson Cheung, Michael Crump, Leela John, Christian Kollmannsberger, Christopher Longo, Anca Prica, Adam Raymakers, Patricia Tang, Marianne Taylor et W. Dominika Wranik, MM. Daryl Bell et Cameron Lane, et M^{me} Amy Peasgood.

Date de la réunion : Le 13 octobre 2021

Absences : Deux membres sont absents.

Conflits d'intérêts : Aucun.