



Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Ibrutinib (Imbruvica)

Indication : En monothérapie ou en combinaison avec le rituximab, dans le traitement de la macroglobulinémie de Waldenström réfractaire ou récidivante chez l'adulte ayant déjà été traité.

Promoteur : Janssen

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions.



Résumé

Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement d'Imbruvica?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Imbruvica, en monothérapie ou en combinaison avec le rituximab, dans le traitement de la macroglobulinémie de Waldenström (MW) réfractaire ou récidivante chez l'adulte ayant déjà été traité, sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Imbruvica ne doit être remboursé que chez les patients atteints de MW réfractaire ou récidivante qui ont déjà reçu au moins un traitement, qui correspondent à au moins un des critères de traitement du dernier atelier international sur la MW (IWWM, pour International Workshop on Waldenström's macroglobulinemia), et qui ont un bon indice fonctionnel.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Imbruvica ne doit pas être remboursé chez les patients ayant déjà reçu un traitement par des inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton et dont la maladie a répondu insuffisamment au traitement en se transformant. Imbruvica ne doit être prescrit que par un hémato-oncologue ayant l'expérience du traitement de la MW et son prix doit faire l'objet de négociations de manière qu'il entraîne des économies pour les régimes d'assurance médicaments publics comparativement au zanubrutinib.

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

- Les données probantes tirées d'un essai clinique indiquent qu'Imbruvica prolonge la survie sans progression de la maladie comparativement au traitement de référence. Selon une autre étude publiée, ses bienfaits sont comparables à ceux d'autres médicaments offerts au Canada indiqués dans le traitement de la MW.
- Imbruvica pourrait répondre à certains des besoins ciblés par les patients et leurs aidants, par exemple un meilleur profil de toxicité que celui des immunochimiothérapies actuelles, et représenter une option de traitement de la MW.
- À la lumière de l'évaluation menée par l'ACMTS sur les données d'économie de la santé, Imbruvica ne représente pas une bonne valeur pour le système de santé au prix courant accessible au public. Le CEEP détermine que, bien que l'efficacité d'Imbruvica est jugée semblable à celle du zanubrutinib, les données probantes disponibles donnent à



Résumé

penser que son profil d'innocuité serait moins avantageux. Il doit donc être plus rentable que le zanubrutinib.

- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, Imbruvica, en monothérapie ou en combinaison avec le rituximab, devrait coûter aux régimes d'assurance médicaments publics environ 754 000 \$ sur les trois prochaines années.

Autres renseignements

Qu'est-ce que la macroglobulinémie de Waldenström?

La MW est une forme rare et indolente de lymphome non hodgkinien qui commence par des lymphocytes B malins. Elle est associée à la présence en grand nombre d'immunoglobulines M (IgM) monoclonales sériques et entraîne des symptômes comme la fatigue, la fièvre, la perte de poids et des troubles de la vision. Au Canada, on estime qu'il y a chaque année quatre nouveaux cas pour un million de personnes.

Besoins non comblés en contexte de macroglobulinémie de Waldenström

Les personnes atteintes de MW dont la maladie récidive ou ne répond pas aux premiers traitements ont besoin de nouvelles options thérapeutiques bien tolérées et au profil de toxicité meilleur que celui des traitements actuels. Les nouveaux traitements doivent prolonger la survie et la survie sans progression tout en procurant une amélioration des taux d'hémoglobine, étroitement liés à l'amélioration de la qualité de vie.

Combien coûte Imbruvica?

Le traitement par Imbruvica devrait coûter environ 8 386 \$ par cycle de 28 jours, par personne.

Recommandation

Le Comité d'experts en examen (CEEP) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux de l'ACMTS recommande le remboursement de l'ibrutinib, en monothérapie ou en combinaison avec le rituximab, dans le traitement de la macroglobulinémie de Waldenström (MW) réfractaire ou récidivante chez l'adulte ayant déjà été traité, sous réserve des conditions énoncées au tableau 1.

Justification

Des données probantes issues d'un essai clinique randomisé de phase III, mené à double insu (essai iNNOVATE) indiquent que le traitement par une combinaison ibrutinib-rituximab, comparativement à une combinaison placebo-rituximab, procure un bénéfice clinique accru pour ce qui est de la survie sans progression (SSP) chez des personnes atteintes de MW réfractaire ou récidivante. Chez elles, la SSP médiane n'a pas été atteinte (c.-à-d. qu'elle n'a pas encore été déterminée) dans le groupe de la combinaison ibrutinib-rituximab, tandis qu'elle était de 14,8 mois dans le groupe de la combinaison placebo-rituximab (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 5,6 à 25,8 mois). Le taux de SSP chez les patients du groupe de la combinaison ibrutinib-rituximab allait de 79,5 % (IC à 95 % de 63,2 % à 89,2 %) après 30 mois, à 67,5 % (IC à 95 % de 49,6 % à 80,2 %) après 54 mois, alors que chez les patients du groupe de la combinaison placebo-rituximab, le taux de SSP allait de 29,1 % (IC à 95 % de 15,5 % à 44 %) après 30 mois, à 19,9 % (IC à 95 % de 8,7 % à 34,4 %) après 54 mois. Le rapport des risques instantanés (RRI) pour la SSP est de 0,22 (IC à 95 % de 0,11 à 0,43; $P < 0,001$ selon le test de Mantel-Haenszel). Dans une étude d'iNNOVATE à un seul groupe menée auprès de 31 patients qui, après avoir connu un échec de réponse au rituximab, ont reçu l'ibrutinib en monothérapie, la SSP médiane était de 39 mois (IC à 95 % de 25 mois à non estimable [NE]) et le taux de SSP allait de 81 % après 18 mois (IC à 95 % de 62 % à 91 %) à 40 % (IC à 95 % de 22 % à 57 %) après 5 ans. Dans l'ensemble, les données probantes au sujet des effets de la combinaison ibrutinib-rituximab sur la survie globale (SG) sont très incertaines en raison des limites de l'étude et du manque de précision. Selon un essai clinique randomisé (essai ASPEN) comparatif de l'ibrutinib et du zanubrutinib, les effets estimés des deux médicaments sont très semblables; rien n'indique des différences significatives quant aux critères suivants : SG, SSP, durée de réponse complète (DRC), très bonne réponse partielle (TBRP) et durée de réponse (DR). La plupart des fibrillations auriculaires ont été observées chez les patients recevant l'ibrutinib, alors que la neutropénie a été le plus souvent déclarée chez les patients recevant le zanubrutinib.

Le CEEP reconnaît qu'il faut davantage d'options de traitement de la MW réfractaire ou récidivante, notamment des traitements mieux tolérés, au profil de toxicité avantageux par rapport aux immunochimiothérapies et aux inhibiteurs de tyrosine kinase de Bruton en monothérapie. L'ibrutinib répond à certains des besoins exprimés par les patients, comme la SSP et l'amélioration des taux d'hémoglobine, étroitement liés à l'amélioration de la qualité de vie liée à la santé (QVLS) chez les personnes atteintes de MW.

Si l'on se fie au prix soumis par le promoteur pour l'ibrutinib et aux prix accessibles au public pour le zanubrutinib, l'ibrutinib coûte plus cher que le zanubrutinib. L'ibrutinib est jugé aussi efficace que le

zanubrutinib, mais les données probantes disponibles donnent à penser que son profil d'innocuité serait moins avantageux. Ainsi, l'ibrutinib doit donc entraîner des économies pour les régimes d'assurance médicaments participants comparativement au zanubrutinib.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Amorce du traitement		
1. Le traitement par l'ibrutinib, en monothérapie ou en combinaison avec le rituximab, n'est remboursé que chez l'adulte atteint de MW réfractaire ou récidivante qui répond à tous les critères suivants : <ol style="list-style-type: none"> 1.1. avoir déjà reçu au moins un traitement; 1.2. présenter un bon indice fonctionnel; 1.3. répondre à au moins un des critères de traitement du groupe de consensus de l'IWWM. 	Les données probantes des essais iNNOVATE (comparant la combinaison ibrutinib-rituximab au seul rituximab) et ASPEN (comparant l'ibrutinib au zanubrutinib), qui montrent des bénéfices cliniques sur le plan de la SSP et les paramètres hématologiques, s'appliquent directement aux patients présentant ces caractéristiques.	Il pourrait être nécessaire d'exercer une surveillance visant à détecter une fibrillation auriculaire, à la discrétion du médecin traitant (p. ex. chez les patients atteints de maladie cardiovasculaire). Les patients ayant un indice fonctionnel ECOG de 2 ou moins étaient admissibles aux essais iNNOVATE et ASPEN. Ceux dont l'indice fonctionnel ECOG est de plus de 2 pourraient recevoir le traitement, à la discrétion de leur médecin.
2. Le patient n'est pas admissible au remboursement s'il répond à l'un des critères suivants : <ol style="list-style-type: none"> 2.1. traitement antérieur par un inhibiteur de BTK avec faible réponse; 2.2. transformation de la maladie. 	Les cliniciens experts indiquent que les patients dont la maladie est réfractaire à un inhibiteur de BTK ne devraient pas recevoir l'ibrutinib. Une transformation du lymphome qui devient agressif, révélé par une biopsie indiquerait que le patient n'est pas atteint de MW.	Les patients qui ont déjà reçu un traitement par un inhibiteur de BTK seraient admissibles au traitement par l'ibrutinib si on n'observe pas de progression de la maladie traitée par un autre inhibiteur de BTK (c.-à-d. qu'elle n'est pas réfractaire au traitement par un inhibiteur de BTK).
Renouveau		
3. Le renouvellement de l'ibrutinib repose sur les critères suivants : <ol style="list-style-type: none"> 3.1. des analyses sanguines sont effectuées tous les mois au début du traitement, et moins souvent par la suite, à la discrétion du médecin traitant; 3.2. une épreuve d'imagerie est réalisée au début du traitement et, par la suite, à la discrétion du médecin traitant. 	Les évaluations dans les essais iNNOVATE et ASPEN servent à attribuer ces points, ce qui est conforme aux évaluations de la réponse aux traitements dans la pratique clinique.	—

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Arrêt du traitement		
4. Le traitement par l'ibrutinib est arrêté si l'une des situations suivantes se présente : <ul style="list-style-type: none"> 4.1. progression de la maladie selon les critères d'évaluation de la réponse de l'IWWM; 4.2. apparition d'effets toxiques inacceptables. 	Les cliniciens experts remarquent que l'arrêt du traitement par l'ibrutinib devrait être envisagé dès qu'il y a progression de la maladie ou événements indésirables qui ne sont pas tolérables.	—
Prescription		
5. L'ibrutinib est prescrit par un clinicien possédant une expertise dans le traitement de la MW.	Les cliniciens experts indiquent que la MW est une maladie rare qui doit être prise en charge par des hématologues ayant l'expérience du traitement des troubles lymphoprolifératifs.	—
Prix		
6. Le prix de l'ibrutinib fait l'objet de négociations de manière qu'il entraîne des économies pour les régimes d'assurance médicaments publics comparativement au zanubrutinib.	L'ibrutinib est jugé aussi efficace que le zanubrutinib, mais les données probantes disponibles donnent à penser que son profil d'innocuité serait moins avantageux. Il doit donc être plus rentable que le zanubrutinib dans le traitement de la MW.	—

BTK = tyrosine kinase de Bruton; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; IWWM = International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia; MW = macroglobulinémie de Waldenström

Points de discussion

- Le CEEP recommande le remboursement de l'ibrutinib en se fondant sur les résultats de l'essai INNOVATE, qui révèlent un prolongement de la SSP et une amélioration des taux d'hémoglobine chez les personnes recevant la combinaison ibrutinib-rituximab comparativement à la combinaison placebo-rituximab. Ces améliorations, de l'avis des cliniciens experts consultés par l'ACMTS, auront une incidence sur la QVLS chez les patients atteints de MW réfractaire ou récidivante. Une incertitude persiste quant aux autres critères d'évaluation comme la SG, la DR et le temps écoulé avant le traitement suivant.
- Les données probantes présentées ne permettent pas de déterminer avec certitude le bénéfice d'ajouter le rituximab à l'ibrutinib. L'incertitude dont il est question dépend de l'utilisation de la combinaison ibrutinib-rituximab comparée à la combinaison placebo-rituximab.
- Conformément à l'avis des cliniciens experts voulant que le rituximab ne soit pas un traitement très pertinent de la MW réfractaire ou récidivante dans la pratique clinique canadienne actuelle, le CEEP juge qu'il ne s'agit pas d'un comparateur approprié de l'ibrutinib.

- Le zanubrutinib est un comparateur plus approprié de l'ibrutinib puisqu'il s'agit d'un traitement disponible de la MW réfractaire ou récidivante au Canada. Dans ce cas, le CEEP analyse l'essai clinique randomisé ASPEN qui compare directement le zanubrutinib et l'ibrutinib en monothérapie et révèle des bénéfices cliniques similaires des deux médicaments quant à la SSP et à la SG. Cependant, l'incertitude plane toujours quant à la présence d'une différence significative entre leurs effets sur les paramètres hématologiques, la DRC, la TBRP, la DR et le temps écoulé avant le traitement suivant.
- Les données probantes qui traitent des autres comparaisons en contexte canadien sont incertaines et posent problème pour en arriver à tirer des conclusions définitives. Le CEEP évalue les différentes comparaisons présentées par le promoteur, qui comprennent la combinaison ibrutinib-rituximab comparativement à l'ibrutinib en monothérapie, la combinaison ibrutinib-rituximab comparativement au rituximab en monothérapie et la combinaison ibrutinib-rituximab comparativement au traitement au choix du médecin actuellement en usage au Canada. En raison des limites inhérentes aux données probantes portant sur ces comparaisons, les conclusions qu'on peut en tirer sont empreintes d'incertitude.
- Les membres du CEEP s'entendent avec les cliniciens experts pour dire que le zanubrutinib serait le traitement à privilégier (préférentiellement à l'ibrutinib) d'après les résultats de l'essai ASPEN, qui montrent une efficacité similaire des deux médicaments et des fibrillations auriculaires moins fréquentes associées au zanubrutinib.
- L'ibrutinib est bien toléré, pour un nombre d'évènements indésirables semblable à celui du traitement par la combinaison rituximab-placébo; il y a davantage d'évènements indésirables graves dans les groupes de la combinaison avec le rituximab. Étant donné l'absence de données probantes tirées de comparaisons directes qui indiquent de meilleurs résultats dans les groupes recevant la combinaison ibrutinib-rituximab que chez les personnes recevant le traitement usuel canadien, les médecins préfèrent l'ibrutinib en monothérapie à la combinaison avec le rituximab.
- Les cliniciens experts font remarquer que, bien qu'il serait possible d'arrêter le traitement par l'ibrutinib si des effets secondaires intolérables survenaient, il serait aussi envisageable de réduire la posologie de l'ibrutinib, car les doses inférieures, au profil de toxicité avantageux, peuvent demeurer efficaces. Habituellement, on détecte un échec de l'ibrutinib dans le traitement efficace de la MW réfractaire ou récidivante par l'apparition d'une cytopénie progressive (le plus souvent une anémie) et une hausse des protéines révélées par les IgM monoclonales.
- L'ibrutinib répond à certains des besoins exprimés par les patients, en particulier chez les patients qui présentent une intolérance au zanubrutinib; il faudra davantage d'information pour déterminer à quelle fréquence ce sera le cas.

Pour connaître le contenu des sections **Contexte**, **Sources d'information utilisées par le Comité**, **Considérations éthiques**, **Points de vue des parties prenantes**, **Données probantes cliniques** et **Données probantes économiques**, veuillez consulter la recommandation anglaise.



Comité d'experts en examen du PPEA

Membres du Comité

Les D^{rs} Maureen Trudeau (présidente), Phillip Blanchette, Kelvin Chan, Matthew Cheung, Michael Crump, Jennifer Fishman, Yoo-Joung Ko, Christian Kollmannsberger, Catherine Moltzan, Anca Prica, Adam Raymakers, Patricia Tang, Marianne Taylor et W. Dominika Wranik, MM. Daryl Bell et Terry Hawrysh, et M^{me} Amy Peasgood.

Date de la réunion : Le 8 novembre 2023

Absences : Deux membres sont absents.

Conflits d'intérêts : Aucun

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

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

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

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

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

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

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la Loi sur le droit d'auteur du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

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 est subventionnée par les gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.