VENCLEXTA[MC] – Leucémie lymphoïde chronique

FÉVRIER 2018

Marque de commerce : Venclexta
Dénomination commune : Vénétoclax
Fabricant : AbbVie
Forme : Comprimé
Teneurs : 10 mg, 50 mg, 100 mg et trousse de départ : 10 mg (14 co.), 50 mg (7 co.) et 100 mg (21 co.)

Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments – Valeur thérapeutique

RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Venclexta[MC] sur les listes des médicaments, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC).

À l'intention du public

Venclexta[MC] est un médicament utilisé pour traiter la LLC, un cancer du sang. L'espérance de vie des personnes atteintes de cette maladie est très variable et peut aller jusqu'à plus de dix ans. La LLC touche surtout une population âgée, qui a souvent d'autres maladies.

À l'exception de la greffe de cellules souches, à laquelle peu de patients sont admissibles, il n'existe aucun traitement pour guérir ce type de cancer. Comme les autres traitements offerts, Venclexta[MC] vise à ralentir la progression de la maladie ou à améliorer le confort des patients.

Venclexta[MC] est donné aux patients dont la LLC a progressé à la suite d'au moins un traitement et pour lesquels il n'existe aucune autre option thérapeutique. À ce stade de la maladie, les patients reçoivent principalement des soins de soutien permettant de leur assurer la meilleure qualité de vie possible.

Santé Canada a accepté la commercialisation de Venclexta[MC], à la condition d'obtenir des résultats pour confirmer son bienfait clinique. L'INESSS a analysé une étude qui évalue l'efficacité et l'innocuité de Venclexta[MC] chez les personnes atteintes d'une LLC et qui ont présenté un échec à Imbruvica[MC] ou Zydelig[MC]. Il juge que cette étude est de trop faible qualité et qu'elle comporte beaucoup trop de lacunes pour confirmer l'effet de ce traitement sur la LLC. En conséquence, en raison des preuves insuffisantes de son efficacité, l'INESSS n'est pas en mesure de reconnaître la valeur thérapeutique de Venclexta[MC].

Ainsi, puisque la valeur thérapeutique de Venclexta[MC] n'est pas reconnue, les quatre autres aspects prévus par la loi (justesse du prix, rapport entre le coût et l'efficacité du traitement, conséquences de l'inscription du médicament à la liste sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé et de services sociaux, et opportunité de l'inscription du médicament à la liste au regard de l'objet du régime général) n'ont pas été évalués.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Évaluation

L'appréciation de la valeur thérapeutique a été effectuée par les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI), en collaboration avec les membres du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO), composé d'hématologues et d'oncologues médicaux, de radio-oncologues, de chirurgiens et de pharmaciens spécialisés en oncologie.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le vénétoclax est un inhibiteur sélectif de la protéine *B-cell lymphoma*-2 (BCL-2), un médiateur clé de l'apoptose. Son inhibition mène à la mort des cellules cancéreuses. Santé Canada a émis un avis de conformité conditionnel pour le vénétoclax, dans l'attente des résultats d'études permettant notamment d'avérer son bienfait clinique pour l'indication suivante : « en monothérapie pour le traitement des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) porteurs d'une délétion 17p ayant reçu au moins un traitement antérieur, ou des patients atteints de LLC qui ne sont pas porteurs d'une délétion 17p, qui ont reçu au moins un traitement antérieur et pour lesquels il n'existe aucune autre option thérapeutique ». Il s'agit de la première évaluation de Venclexta[MC] par l'INESSS. Le fabricant a demandé une évaluation prioritaire pour motif thérapeutique. Comme la demande satisfait aux critères d'évaluation prioritaire, l'INESSS a procédé à celle-ci dans les meilleurs délais.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

La LLC est un cancer hématologique impliquant les lymphocytes B, dont la progression est variable d'une personne atteinte à l'autre, mais souvent lente. Le pronostic de survie peut varier d'un an à plus de dix ans. Il s'agit de la forme de leucémie la plus fréquente chez l'adulte dans les pays occidentaux, représentant approximativement 11 % des cas (Tadmor 2012). Au Québec, en 2017, 1 320 nouveaux cas de leucémie seront diagnostiqués et 700 décès seront enregistrés. Ce cancer affecte une population âgée fréquemment atteinte de comorbidités. L'âge médian au diagnostic est d'environ 72 ans et approximativement le tiers des patients ont moins de 65 ans (Eichhorst 2015).

Plus de 80 % des patients sont diagnostiqués à un stade précoce de la maladie, quand une lymphocytose inexpliquée est notée au cours d'une formule sanguine (Abbott 2006). Près de 40 % des patients atteints de LLC sont asymptomatiques au moment du diagnostic. En présence d'une maladie asymptomatique, un suivi clinique est privilégié, tandis qu'en présence d'une progression ou de l'apparition de symptômes, un traitement est amorcé. L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, qui a un potentiel curatif, est une option pouvant être considérée, mais elle s'adresse à un pourcentage limité de personnes. Ainsi, chez la majorité des patients, le traitement de la LLC demeure à visée palliative dans le but de maintenir ou d'améliorer la qualité de vie, et de prolonger la survie. L'âge, le statut de performance, les comorbidités et la préférence des patients sont des facteurs qui influencent le choix du traitement. Actuellement, le rituximab en association avec une chimiothérapie à base de fludarabine constitue le traitement standard chez les personnes aptes à le tolérer. Chez les personnes âgées, en moins bon état de santé général ou qui présentent des comorbidités, l'obinutuzumab en association avec le chlorambucil, et l'ibrutinib, un inhibiteur du récepteur des cellules B (*B-cell receptor inhibitor*, BCRi), représentent des options de traitement. Le chlorambucil, en monothérapie ou en association avec

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

la prednisone, ainsi que la bendamustine en monothérapie sont également des thérapies disponibles à ce stade. Après l'échec d'un de ces traitements, les BCRi, soit l'ibrutinib, ou l'idélalisib administré en association avec le rituximab, peuvent être administrés. Les patients dont la maladie récidive après l'administration d'un BCRi ou qui sont réfractaires à ce traitement ont peu d'options thérapeutiques. À ce stade, il n'existe pas de traitement standard, bien que des protocoles de chimiothérapies puissent être tentés. Lorsqu'aucune option thérapeutique n'est possible, les meilleurs soins de soutien sont administrés.

Analyse des données

Parmi les données analysées, l'étude M14-032 (Jones 2017 et manuscrit non publié) est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Des données de qualité de vie présentées sous la forme d'une affiche lors du dernier congrès de l'European Hematology Association (EHA) s'ajoutent à l'évaluation (Wierda 2017).

L'étude M14-032 est un essai de démonstration de faisabilité (phase II), à devis ouvert, multicentrique et non comparatif. Elle est constituée des groupes suivants :

- le groupe A, comprenant 43 patients atteints d'une LLC et ayant rechuté après avoir reçu comme dernier BCRi l'ibrutinib, ou y étant réfractaires;
- le groupe B, constitué de 21 sujets atteints d'une LLC et ayant rechuté après avoir reçu comme dernier BCRi l'idélalisib, ou y étant réfractaires;
- une cohorte additionnelle, comprenant 63 patients atteints d'une LLC et ayant rechuté après avoir reçu un BCRi, ou y étant réfractaires; les patients étaient évalués selon le dernier BCRi reçu.

L'étude a été conçue pour détecter une activité du vénétoclax basée sur une plausibilité biologique, ainsi que pour obtenir des données préliminaires sur l'efficacité aux semaines 8 et 24 dans les groupes A et B. La cohorte additionnelle a été ajoutée pour évaluer des paramètres supplémentaires basés sur les résultats préliminaires obtenus dans les groupes A et B.

Le vénétoclax a été administré par voie orale. La dose devait être titrée sur une période de cinq semaines, jusqu'à 400 mg par jour. Le traitement était poursuivi jusqu'à la progression ou la survenue d'effets indésirables inacceptables. Le paramètre d'évaluation principal est le taux de réponse objective évalué par les investigateurs. Les principaux résultats obtenus sont présentés au tableau suivant.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Principaux résultats d'efficacité de l'étude M14-032 (Jones 2017 et manuscrit non publié)

Paramètre d'efficacité (IC95 %)	Jones 2017 Vénétoclax post ibrutinib		Manuscrit non publié Vénétoclax post idélalisib	
	Groupe A[a] (n = 43) Suivi médian de 19 mois	Cohorte additionnelle[a] (n = 48) Suivi médian de 12 mois	Groupe B[b] (n = 21) Durée du suivi non disponible	Cohorte additionnelle[b] (n = 15) Durée du suivi non disponible
Réponse objective selon les investigateurs[c]	70 % (54 % à 83 %)	60 % (43 % à 72 %)	[redacted] %	[redacted] %
Survie sans progression estimée à 12 mois[d]	75 % (64 % à 83 %)		[redacted] % ([redacted] % à [redacted] %)	
Survie globale estimée à 12 mois[d]	91 % (83 % à 95 %)		97 % ([redacted] % à [redacted] %)	

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %.

a Données obtenues au 30 juin 2017.

b Données obtenues au 31 janvier 2017.

c Pourcentage de patients ayant une réponse complète ou partielle déterminée selon les critères d'évaluation de l'International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL, Hallek 2008).

d Résultat exprimé en pourcentage de patients.

Les éléments clés relevés durant l'analyse de l'étude sont les suivants :

- Cette étude est de très faible niveau de preuve et elle comporte d'importantes limites méthodologiques.
- Il s'agit d'une étude de phase II (démonstration de faisabilité), sans traitement comparateur, qui inclut un faible nombre de patients. Une étude comparative à répartition aléatoire aurait été réalisable. Un traitement au choix de l'investigateur ou les meilleurs soins de soutien aurait pu faire office de comparateur.
- Il n'y a aucun test d'hypothèse prévu pour le taux de réponse objective.
- Des différences notables entre les groupes principaux et les cohortes additionnelles ont été observées en ce qui concerne, notamment, les durées de traitement, les suivis et les schémas d'administration du vénétoclax. À cet égard, la dose quotidienne de vénétoclax pouvait notamment être portée à 600 mg chez les patients des cohortes additionnelles. Aussi, ceux ayant une forte charge tumorale avec des signes cliniques de progression pouvaient bénéficier d'un schéma de traitement accéléré. Malgré ces différences, les données de chaque groupe ont été agrégées à celles de leur cohorte additionnelle respective pour les paramètres secondaires. Il en est de même pour les analyses de sous-groupes.
- Bien que le paramètre d'évaluation principal soit adéquat pour une étude de phase II, il permet de témoigner d'une activité biologique, mais non de l'efficacité d'un médicament, d'autant moins en absence de traitement comparateur.
- Le comité indépendant n'a pas validé les résultats de la réponse des patients du groupe A et B à chaque évaluation. Pour les cohortes additionnelles, seule une confirmation de la réponse par les investigateurs, au moins deux mois suivant la réponse initiale, a été effectuée.
- Les patients de cette étude étaient âgés d'environ 65 ans, la plupart présentant un statut de performance selon l'ECOG de 0 ou 1. Environ un tiers des patients avaient une LLC de stade de Rai de III-IV. Les sujets étaient multitraités et la plupart des patients présentaient un ou plusieurs facteurs de mauvais pronostic, notamment une délétion 17p ou une mutation du gène TP53.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- La population à l'étude présentait un meilleur état de santé général et était relativement plus jeune que les patients québécois qui nécessitent un traitement de dernière intention. D'ailleurs, plusieurs patients avaient reçu au moins un traitement après avoir arrêté le vénétoclax. Notons que certains patients n'avaient reçu qu'un seul traitement antérieur, soit l'ibrutinib ou l'idélalisib.

Les résultats de cette étude semblent indiquer que le vénétoclax entraîne une réponse objective jugée importante à ce stade de la maladie, d'autant plus que ces patients étaient multitraités. Toutefois, ces données doivent être interprétées avec prudence, en raison des nombreuses limites. Le devis et l'objectif de l'étude permettent uniquement de constater une activité biologique et non d'apprécier l'ampleur de l'efficacité du vénétoclax.

Des analyses post-hoc ont été réalisées pour différents sous-groupes, notamment selon les raisons de l'arrêt du BCRi. Il est difficile d'interpréter ces données puisqu'en plus des limites mentionnées, ces analyses n'étaient pas prévues au protocole et que chaque sous-groupe comprenait un petit nombre de patients.

Quant à l'innocuité, les effets indésirables de tous grades les plus communs du vénétoclax, soit chez plus de 20 % des patients, sont notamment la neutropénie, les nausées, l'anémie, les diarrhées, la thrombocytopénie et la fatigue. Les effets indésirables de grade 3 ou 4 fréquemment observés sont la neutropénie (plus de 44 %), l'anémie (plus de 17 %) et la thrombocytopénie (plus de 19 %). Seulement deux patients ont présenté un syndrome de lyse tumorale sans répercussion clinique au cours de l'étude. Il est plausible que l'augmentation graduelle de la dose d'amorce du vénétoclax explique ce résultat. La toxicité du vénétoclax est jugée importante en raison des pourcentages élevés d'effets indésirables de grade 3 ou 4, mais l'interruption temporaire, la réduction de la dose ou l'ajout d'un traitement de support permet d'en réduire la gravité et la fréquence.

Des données de qualité de vie en date du 10 juin 2016 ont été appréciées. Les questionnaires utilisés, soit le *Quality-of-life Questionnaire Core module 30* (QLQ-C30) et le *Quality-of-life Questionnaire Chronic Lymphocytic Leukemia 16* (QLQ-CLL-16) de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (OERTC), sont reconnus et validés. Les résultats présentés sont ceux agrégés de tous les patients de l'étude. Il est à noter que le nombre de patients remplissant les questionnaires diminuait avec le temps, pour représenter environ 60 % à 80 % de répondants à la semaine 48. Les résultats montrent une amélioration de tous les paramètres d'évaluation par rapport aux valeurs initiales, sauf en ce qui concerne la survenue de diarrhées. Bien qu'intéressants, ceux-ci doivent être interprétés avec prudence, principalement en raison du devis ouvert de l'étude M14-032.

Besoin de santé

L'arrivée des BCRi, plus particulièrement de l'ibrutinib, a changé l'évolution de la maladie chez certains patients, en allongeant considérablement la vie de ces derniers. Par contre, de l'avis des experts, après l'échec des médicaments de cette classe et lorsqu'il n'y a pas d'autre option thérapeutique, la survie est très courte. Actuellement, il y a un besoin de nouvelles molécules qui améliorent la survie globale ou la qualité de vie à ce stade de la maladie. Le vénétoclax représenterait un traitement de dernière intention, lorsqu'aucune autre option n'est possible. Bien qu'il existe un besoin de santé chez cette population, les données évaluées ne permettent pas d'établir que le vénétoclax pourrait le combler.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO qui se sont prévalus de leur droit de vote sont unanimement d'avis que le vénétoclax ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement des patients atteints d'une LLC.

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

Motifs de la position unanime

- Les données proviennent d'une étude de très faible niveau de preuve.
- Elles ne permettent pas de statuer sur les bénéfices cliniques nets du vénétoclax, en raison des limites méthodologiques trop importantes.
- Les taux de réponse objective obtenus sont élevés; toutefois, ces résultats doivent être interprétés avec prudence, en raison des nombreuses limites.
- Le devis et l'objectif de l'étude permettent uniquement de constater une activité biologique et non d'apprécier l'ampleur de l'efficacité du vénétoclax.
- La toxicité du vénétoclax est jugée importante, avec des effets indésirables principalement hématologiques de grade 3 ou 4.
- Il existe un besoin de santé à ce stade de la maladie, mais les données évaluées ne permettent pas d'affirmer que le vénétoclax comblerait ce besoin.
- Les données sur l'efficacité du vénétoclax sont insuffisantes pour reconnaître sa valeur thérapeutique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Abbott BL.** Chronic lymphocytic leukemia: recent advances in diagnosis and treatment. Oncologist 2006;11(1): 21-30.
- **Eichhorst B, Robak E, Montserrat P et coll.** Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015;26:78-84.
- **Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et coll.** Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia : a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. Blood 2008;111(12):5446-56.
- **Jones JA, Mato AR, Wierda WG, et coll.** Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after Ibrutinib: an interim analysis of a multicenter, open-label, phase 2 trial. Lancet 2017;19(1):65-75.
- **Tadmor T, Polliack A.** Optimal management of older patients with chronic lymphocytic leukemia: some facts and principles guiding therapeutic choices. Blood Rev 2012;26(1):15-23.
- **Wierda W, Sail K, Potluri J, et coll.** Impact of Venetoclax on the quality of life of CLL patients relapsed/refractory to bcell receptor (BCR) signaling pathway inhibitor treatment. Affiche présentée au congrès annuel de l'European Hematology Association (EMA), 22-25 juin 2017, Madrid, Espagne.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).