

ZYDELIG^{MC} – Leucémie lymphoïde chronique

OCTOBRE 2015

Marque de commerce : Zydelig

Dénomination commune : Idélalisib

Fabricant : Gilead

Forme : Capsule

Teneurs : 100 mg et 150 mg

Avis de refus d'inscription aux listes de médicaments – À moins que certaines conditions soient respectées

Recommandation

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Zydelig^{MC} sur les listes de médicaments pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC), à moins que les conditions suivantes soient respectées, et ce, dans le but d'assurer à l'ensemble des citoyens un accès équitable et raisonnable aux soins de santé. Le cas échéant, des indications reconnues sont proposées.

Condition

- Atténuation du fardeau économique visant à rendre le rapport entre son coût et son efficacité ainsi que l'impact budgétaire net acceptables

Indications reconnues pour le paiement

Comme l'idélalisib s'administre en association avec le rituximab pendant les 6 premiers mois de traitement, en vertu de la « Circulaire portant sur les responsabilités des établissements de santé en regard de la chimiothérapie contre le cancer » émise le 26 juin 2000, l'indication reconnue proposée pour l'idélalisib à la *Liste de médicaments – Établissements* est la suivante :

- ◆ en association avec le rituximab, pour le traitement de deuxième intention ou plus de la leucémie lymphoïde chronique chez les personnes :
 - qui ne sont pas admissibles à recevoir un traitement ou une réadministration d'un traitement contenant un analogue des purines pour l'une des raisons suivantes :
 - état de santé trop précaire notamment en raison d'un âge avancé, d'une fonction rénale altérée ou d'un score total supérieur ou égal à 6 sur l'échelle *Cumulative Illness Rating Scale* (CIRS);
 - intervalle sans progression de moins de 36 mois à la suite d'un traitement combinant la fludarabine et le rituximab;

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- délétion 17p;
- intolérance sérieuse;
- et
- dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

Lors des demandes subséquentes, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie. Le statut de performance selon l'ECOG doit demeurer de 0 à 2.

L'autorisation est donnée pour une dose maximale quotidienne de 300 mg.

À la suite des 6 premiers mois de traitement avec l'association de l'idélalisib et du rituximab, étant donné que le traitement se poursuit avec l'idélalisib seul, l'indication reconnue pour le paiement proposée pour l'idélalisib aux listes de médicaments est la suivante :

- en monothérapie, pour la poursuite du traitement de deuxième intention ou plus de la leucémie lymphoïde chronique chez les personnes :
 - dont la maladie n'a pas progressé pendant ou à la suite d'un traitement de 6 mois combinant l'idélalisib et le rituximab;
 - et
 - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

Lors des demandes subséquentes, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie. Le statut de performance selon l'ECOG doit demeurer de 0 à 2.

L'autorisation est donnée pour une dose maximale quotidienne de 300 mg.

<p>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 à la <i>Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels</i> (L.R.Q., chapitre A-2.1).</p>

À l'intention du public

Zydelig^{MC} est un médicament utilisé pour traiter la leucémie lymphoïde chronique (LLC), une maladie grave qui progresse différemment d'une personne à l'autre. Pour certains, l'espérance de vie est très courte (1 an), pour d'autres elle est plus longue (plus de 10 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 permettant de guérir la LLC. Tout comme les autres traitements actuels, Zydelig^{MC} ne vise qu'à ralentir la progression de la maladie ou à améliorer le confort des patients. Actuellement, la chimiothérapie à base de fludarabine est le meilleur traitement disponible, mais elle ne peut être utilisée que chez les patients en bon état de santé général. Les patients en moins bon état de santé peuvent notamment recevoir Rituxan^{MC} avec du chlorambucil. Pour pouvoir recevoir Zydelig^{MC}, les personnes atteintes d'une LLC doivent avoir déjà reçu au moins un traitement, mais ne pas pouvoir recevoir une chimiothérapie.

Les données sur l'efficacité et les effets indésirables de Zydelig^{MC} proviennent d'une étude dont la qualité est correcte. Les résultats de cette étude montrent que Zydelig^{MC} administré avec Rituxan^{MC} retarde la progression de la maladie comparativement à Rituxan^{MC} seul. Ces bénéfices sont obtenus par un nombre élevé de personnes. De plus, il semble prolonger la vie des patients. Cependant, en raison de faiblesses dans l'étude, la durée exacte de la survie qu'ajoute ce médicament ainsi que ses effets indésirables ne peuvent être évalués adéquatement.

Le coût de traitement par patient avec Zydelig^{MC} est très élevé. Ainsi, le rapport entre son coût et son efficacité est aussi très élevé lorsqu'il est comparé au chlorambucil seul. Par ailleurs, l'INESSS estime que dans les trois prochaines années, il coûterait au régime d'assurance médicaments environ 48 millions de dollars pour traiter les patients qui en auraient besoin.

Bien que cette maladie soit actuellement incurable à ce stade, l'INESSS est conscient de l'importance pour les patients et leurs proches de prolonger la vie et de conserver une bonne qualité de vie, le plus longtemps possible. Malheureusement, dans un contexte de ressources limitées, il doit émettre des recommandations pour que ces ressources soient investies de façon responsable afin de permettre d'aider le plus de personnes possibles dans l'ensemble du système de santé. Dans ce cas, puisque le coût de Zydelig^{MC} n'est pas raisonnable par rapport aux bienfaits qu'il apporte aux patients, l'INESSS croit qu'il serait plus responsable que le fabricant aide à réduire le fardeau économique sur le système de santé.

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 à 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 oncologues médicaux, de radio-oncologues, de chirurgiens et de pharmaciens spécialisés en oncologie. En ce qui a trait aux autres critères prévus à la loi, les membres du CEPO ont été consultés à propos des hypothèses cliniques intégrées à l'analyse pharmacoéconomique, ainsi qu'au sujet des aspects éthiques et sociétaux, en vue d'une recommandation par le CSEMI.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'idélalisib est un inhibiteur hautement sélectif de l'isoforme p110-delta de la phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K δ). Ce dernier est principalement exprimé dans les cellules d'origine hématopoïétique et est l'une des molécules essentielles des voies de signalisation du récepteur de l'antigène des lymphocytes B. Dans les cellules cancéreuses, son activité est augmentée, ce qui entraîne la prolifération, la survie, l'écotaxie et la rétention de cellules malignes dans les tissus lymphoïdes et la moelle osseuse. L'idélalisib s'administre par voie orale et est indiqué « en association avec le rituximab pour le traitement des patients atteints d'une leucémie lymphoïde chronique récidivante (LLC) ». Il s'agit de la première évaluation de Zydelig^{MC} par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

La LLC est un cancer hématologique grave 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 de 1 an à plus de 10 ans. Au Québec, en 2014, environ 1 240 nouveaux cas de leucémie ont été diagnostiqués et les décès des suites de cette maladie sont estimés à 620 personnes. Notons que la LLC compte pour environ 11 % de ces cas. Ce cancer affecte une population âgée fréquemment atteinte de comorbidités. 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 considérée, mais elle s'adresse à un pourcentage limité de personnes (rémission complète, bon état de santé global). Ainsi, pour 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, le délai avant la progression, les comorbidités et les préférences des patients sont des facteurs qui influencent le choix du traitement. Les personnes qui ont déjà reçu un traitement et qui ne peuvent être traitées ou traitées de nouveau par des analogues des purines, notamment la fludarabine (Fludara^{MC} et version générique) ont peu d'options thérapeutiques. Actuellement, l'association rituximab (Rituxan^{MC})/chlorambucil (Leukeran^{MC}) leur est administrée. D'autres traitements sont également considérés, notamment l'ibrutinib (Imbruvica^{MC}), les protocoles CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone) ou R-CHOP (rituximab et CHOP) ainsi que le chlorambucil en monothérapie ou en association avec la prednisone.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Analyse des données

Parmi les publications analysées, une étude de phase III (Furman 2014), complétée par des données supplémentaires publiées sous la forme d'une présentation orale (Sharman 2014) et d'une affiche (Eradat 2014), est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude de Furman est un essai multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'idélalisib à celles d'un placebo, tous deux associés au rituximab. Cette étude a été réalisée chez 220 adultes atteints d'une LLC ayant récidivé dans les 24 mois suivant le dernier traitement. Ceux-ci ne pouvaient être traités avec un agent cytotoxique, mais devaient avoir reçu au moins un traitement avec un anti-CD20 ou 2 traitements cytotoxiques antérieurement et avoir un score de Karnofsky de 40 ou plus. L'idélalisib, ou le placebo, était administré par voie orale à raison de 150 mg deux fois par jour jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. Le rituximab était administré par voie intraveineuse à raison d'une dose de 375 mg à la semaine 1, suivie d'une dose de 500 mg toutes les 2 semaines de la semaine 2 à la semaine 6, puis d'une dose de 500 mg toutes les 4 semaines de la semaine 8 à la semaine 24, pour un maximum de 8 doses. En présence d'effets indésirables significatifs liés aux traitements, leur administration pouvait être interrompue temporairement ou la dose pouvait être ajustée. L'objectif d'évaluation principal était la survie sans progression évaluée par un comité indépendant. Deux analyses intermédiaires de la survie sans progression étaient prévues au protocole. La première a été effectuée lorsqu'environ 50 % du nombre total d'événements prévus ont été observés (suivi médian de 4 mois). À la demande de la Food and Drug Administration (FDA), une analyse intermédiaire supplémentaire a été réalisée lorsqu'environ 63 % des événements ont été observés (suivi médian d'environ 6 mois). L'insu a été préservé entre les deux analyses. Puisque les critères d'arrêt préétablis étaient satisfaits, l'insu a été levé par la suite. À la progression de la maladie, les patients du groupe idélalisib pouvaient alors continuer de le recevoir, mais à une dose plus élevée, soit 300 mg deux fois par jour, et ceux du groupe placebo pouvait recevoir 150 mg d'idélalisib deux fois par jour (*crossover*). Les principaux résultats, obtenus sur la population en intention de traiter après un suivi médian de 4 mois, sont les suivants.

<p>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 à la <i>Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels</i> (L.R.Q., chapitre A-2.1).</p>

Principaux résultats d'efficacité de l'étude de Furman (2014)

Paramètre d'efficacité	Idélalisib/rituximab	Placebo/rituximab	RRI (IC95 %) ^a ou RC (IC95 %) ^b , valeur p
Ensemble de la population	(n = 110)	(n = 110)	
Survie médiane sans progression ^c	Non atteinte	5,5 mois	0,15 (0,08 à 0,28) ^a p < 0,001
Taux de réponse objective ^{c,d}	81 %	13 %	29,9 (13 à 70) ^b p < 0,001
Survie médiane globale	Non atteinte	Non atteinte	0,28 (0,09 à 0,86) ^a p = 0,02
Taux de réponse ganglionnaire ^{c,e} (n = 169)	93 %	4 %	p < 0,001
Patients avec délétion 17p/TP53	(n = 46)	(n = 50)	
Survie médiane sans progression ^c	Non atteinte	4 mois	0,12 (0,05 à 0,32) ^a p < 0,001
Taux de réponse objective ^{c,d,f}	78,3 %	12,2 %	25,8 (8,6 à 77,9) ^b p < 0,001

a Rapport des risques instantanés (*hazard ratio*) et intervalle de confiance à 95 %

b Rapport de cotes (*odds ratio*) et intervalle de confiance à 95 %

c Résultats d'évaluation du comité indépendant

d Pourcentage de patients ayant une réponse complète ou partielle déterminée selon les critères d'évaluation de l'International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) de 2008 modifiés (Hallek 2008, 2012)

e Pourcentage de patients ayant une diminution ≥ 50 % de la lymphadénopathie

f Ces données proviennent de l'European Medicines Agency (Zydelig), 2014.

n.d. Non disponible

Les éléments clés identifiés lors de l'analyse de la méthodologie de l'étude sont les suivants :

- Cette étude est de qualité méthodologique acceptable.
- Elle inclut un nombre suffisant de sujets et la répartition aléatoire est adéquate.
- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci ont reçu de 1 à 12 traitements antérieurement (médiane = 3) et présentent un score médian de 8 sur l'échelle CIRS. Environ 63 % des sujets ont un score de Karnofsky de 80 ou 90, 33 % de 60 ou 70 et 4 %, d'au plus 50. Approximativement 43 % ont une mutation 17p/TP53. Selon les experts, il s'agit d'une clientèle frêle selon différents paramètres reconnus.
- La population étudiée est représentative de celle qui serait traitée au Québec à ce stade de la maladie.
- L'objectif d'évaluation principal, la survie sans progression, est jugé pertinent pour évaluer l'efficacité de ce traitement.
- Le rituximab en monothérapie est jugé acceptable comme traitement comparateur dans le contexte de patients multitraités étant donné qu'il n'y a pas de traitement standard établi en deuxième intention ou plus. Notons toutefois que le rituximab en monothérapie n'est pas, ou très rarement, administré au Québec.
- L'étude a été arrêtée très rapidement (suivi médian de 4 mois), ce qui pourrait avoir biaisé les résultats en faveur de l'association idélalisib/rituximab. Il a été démontré que les essais contrôlés à répartition aléatoire arrêtés prématurément ont tendance à surestimer l'effet d'un traitement (Bassler 2010).

Les résultats démontrent que l'ajout de l'idélalisib au rituximab améliore la survie médiane sans progression chez les patients atteints d'une LLC récidivante. La médiane de survie sans

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

progression n'est pas atteinte chez les patients recevant l'association idélalisib/rituximab tandis qu'elle est de 5,5 mois chez ceux recevant le rituximab seul. Cela correspond à une diminution de 85 % du risque de progression ou de décès, ce qui est jugé important et cliniquement significatif. L'INESSS est toutefois d'avis que l'ampleur de l'effet est empreinte d'une grande incertitude en raison de la courte durée du suivi et de l'immaturation des données. Les résultats d'analyses prédéfinies montrent que l'effet favorable de l'idélalisib est observé indépendamment des caractéristiques de base des patients, notamment la présence d'une délétion 17p/TP53. De plus, l'association idélalisib/rituximab permet à une proportion significative de patients d'obtenir une réponse tumorale objective et une réponse ganglionnaire comparativement au rituximab seul. Il est à noter toutefois qu'aucun patient n'a obtenu de réponse complète. Pour ce qui est de la survie globale, la médiane n'est atteinte dans aucun des groupes. Cependant, on observe une diminution de 72 % du risque de décès en faveur de l'association idélalisib/rituximab.

Quant à l'innocuité, les principaux effets indésirables de tous grades les plus fréquemment rapportés avec l'association idélalisib/rituximab comparativement au rituximab en monothérapie sont les neutropénies (55 % contre 49 %), l'élévation des enzymes hépatiques (35 % contre 19 %), la pyrexie (29 % contre 16 %) et les frissons (22 % contre 16 %). Ceux observés le plus fréquemment dans le groupe rituximab sont l'anémie (25 % contre 30 %), les réactions liées aux perfusions (15 % contre 28 %), les thrombocytopénies (17 % contre 26 %) et la toux (15 % contre 25 %). Le pourcentage d'effets indésirables de grade 3 ou 4 est supérieur dans le groupe idélalisib/rituximab comparativement au groupe rituximab (56 % contre 48 %). Les neutropénies, les diarrhées, les rashes et l'élévation des enzymes hépatiques sont plus fréquents chez ceux recevant l'association. En ce qui a trait à la fréquence des abandons en raison des effets indésirables, elle est semblable dans les deux groupes (8 % contre 10 %).

Les résultats de l'analyse intermédiaire supplémentaire (suivi médian d'environ 6 mois) et d'une mise à jour des données (suivis médians de 13 mois et de 11 mois) ont été présentés lors du congrès annuel de l'American Society of Hematology (ASH) de 2014 (Sharman). La deuxième analyse intermédiaire n'est pas entachée par le *crossover* des patients et les résultats obtenus confirment ceux de la première analyse. Pour ce qui est de la mise à jour, la survie médiane sans progression est de 19,4 mois dans le groupe ayant reçu l'association idélalisib/rituximab et de 7,3 mois dans celui ayant reçu le rituximab, pour un rapport des risques instantanés (RRI, *hazard ratio*) de 0,25 (IC 95 % : 0,16 à 0,39; $p < 0,001$). La survie médiane globale n'est toujours pas atteinte dans le groupe idélalisib et elle est de 20,8 mois dans le groupe rituximab (RRI = 0,34 (IC 95 % : 0,19 à 0,60); $p < 0,001$). Toutefois, l'INESSS est d'avis qu'en raison du *crossover* survenu après la deuxième analyse intermédiaire, les données de survie sans progression et de survie globale de l'analyse finale sont compromises dans les deux groupes. Par conséquent, celles-ci doivent être interprétées avec prudence.

Des données de qualité de vie sont également issues de l'étude pivot (Eradat). La qualité de vie a été évaluée à l'aide d'un questionnaire reconnu et validé, soit le *Functional Assessment of Cancer Therapy-Leukemia* (FACT-Leu). De façon générale, la qualité de vie semble s'améliorer dans les deux groupes par rapport aux valeurs de base. Toutefois, une amélioration cliniquement significative du score de la sous-échelle spécifique à la leucémie, de celui du *total outcome index* (TOI) et de celui du questionnaire FACT-Leu total en faveur de l'idélalisib/rituximab est observée à partir de la 12^e semaine. Ainsi, l'INESSS est d'avis que l'ajout de l'idélalisib au rituximab semble avoir un effet positif sur la qualité de vie des patients.

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 à la <i>Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels</i> (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Besoin de santé

Jusqu'à présent, il n'existe pas de traitement standard pour les patients atteints d'une LLC réfractaire ou récidivante qui ne peuvent recevoir une chimiothérapie à base de fludarabine. Quelques protocoles de chimiothérapie ou d'immuno-chimiothérapie peuvent être tentés, mais leurs résultats sont très variables, leurs bénéfices généralement peu significatifs et leur toxicité souvent importante. De plus, les patients présentant une délétion 17p n'ont que très peu d'options thérapeutiques puisque la résistance aux chimiothérapies est fréquente au sein de cette population et la durée de la réponse est très courte. L'idélalisib représente donc une nouvelle option thérapeutique en deuxième intention de traitement ou plus de la LLC chez les patients qui ne peuvent recevoir un traitement cytotoxique, y compris chez ceux qui présentent certains facteurs pronostiques défavorables. Cette nouvelle option entraîne des bénéfices substantiels et par conséquent, comblerait un besoin de santé jugé important à ce stade de la maladie.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que l'idélalisib en association avec le rituximab satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de deuxième intention ou plus de la LLC chez les patients qui ne sont pas admissibles à recevoir un traitement avec un agent cytotoxique.

Motifs de la position unanime

- Les résultats de l'étude pivot, de qualité méthodologique acceptable, permettent de reconnaître les bénéfices cliniques de l'idélalisib.
- Les résultats démontrent que l'association idélalisib/rituximab améliore la survie médiane sans progression comparativement au rituximab seul chez les patients atteints de LLC en deuxième intention de traitement ou plus (médiane non atteinte contre 5,5 mois). Cela correspond à une diminution de 85 % du risque de progression ou de décès, ce qui est jugé cliniquement important.
- Le pourcentage de personnes ayant une réponse objective est élevé.
- Malgré l'immaturation des données après environ 6 mois de suivi, une diminution du risque de décès cliniquement significative en faveur de l'association idélalisib/rituximab est observée.
- Les données les plus récentes ne permettent pas de tirer des conclusions sur l'ampleur du gain de survie sans progression et de survie globale à long terme en raison du *crossover* qui a compromis les données dans les deux groupes.
- Les effets indésirables de l'idélalisib sont importants, mais leur prise en charge permet d'en réduire la gravité et la fréquence. Toutefois, étant donné la brève exposition au traitement dans l'étude pivot, l'innocuité à long terme ne peut être évaluée adéquatement.
- La qualité de vie semble s'améliorer avec l'association idélalisib/rituximab comparativement au rituximab en monothérapie.
- L'association idélalisib/rituximab représente une nouvelle option thérapeutique pour le traitement de deuxième intention ou plus de la LLC chez les patients qui ne sont pas admissibles à un traitement avec un agent cytotoxique. Il comblerait un besoin de santé jugé important.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le prix d'un comprimé de 150 mg d'idélalisib est de 85,35 \$. Le coût de traitement de l'idélalisib, en association avec le rituximab, est d'environ 10 200 \$ par cycle de 28 jours pour les 6 premiers cycles. Pour les cycles suivants, l'idélalisib est administré en monothérapie au coût de 4 780 \$ par cycle, et ce, jusqu'à la progression de la maladie ou à l'apparition d'une toxicité inacceptable. Ce coût par cycle de 28 jours est inférieur à celui de l'ibrutinib (7 615 \$). À titre informatif, le coût de traitement de l'idélalisib est supérieur à celui du chlorambucil seul (48 \$) ainsi qu'à celui de l'association rituximab/chlorambucil (3 283 \$ à 4 207 \$). Il est à noter que cette association est administrée pour un maximum de 6 cycles. Les pertes en médicaments sont considérées dans le calcul des coûts selon leur durée de stabilité.

Du point de vue pharmacoéconomique, une étude non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a pour objectif d'estimer les ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels de l'association idélalisib/rituximab comparativement au rituximab ou au chlorambucil pour le traitement des patients atteints de LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur. Cette analyse :

- se base sur un modèle (*partitioned survival model*) qui subdivise les données de survie en trois états de santé distincts, soit la survie sans progression, la survie après la progression de la maladie et le décès;
- porte sur un horizon temporel de 7 ans;
- s'appuie principalement sur les résultats cliniques des études de Furman et de Sharman réalisées chez une population ne pouvant recevoir de chimiothérapie;
- inclut les valeurs d'utilité extrapolées à partir des données de qualité de vie de l'étude pivot;
- est réalisée selon une perspective d'un ministère de la santé où sont considérés notamment les coûts des médicaments et de leur administration, du suivi médical, de la prise en charge des effets indésirables graves, des traitements subséquents, ainsi que les coûts des meilleurs soins de soutien et de fin de vie.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels de l'association idélalisib/rituximab comparativement au rituximab ou au chlorambucil, pour le traitement des patients atteints de LLC qui ont reçu au moins un traitement antérieur et ne pouvant recevoir de chimiothérapie, selon la perspective d'un ministère de la santé et un horizon temporel de 7 ans

Idélalisib comparativement au	Année de vie différentielle moyenne par patient	QALY différentiel moyen par patient	Coût différentiel total moyen par patient
Fabricant			
Rituximab			
Ratio coût-efficacité différentiel	\$ /année de vie gagnée		
Ratio coût-utilité différentiel	\$/QALY gagné		
Analyses de sensibilité			
Univariées	\$ /QALY gagné à \$ /QALY gagné		
Probabilistes	La probabilité est de : % que le ratio soit inférieur à 50 000 \$/QALY gagné et de % qu'il soit inférieur à 100 000 \$/QALY gagné.		
Chlorambucil			
Ratio coût-efficacité différentiel	\$ /année de vie gagnée		
Ratio coût-utilité différentiel	\$/QALY gagné		
Analyses de sensibilité			
Univariées	\$ /QALY gagné à \$ /QALY gagné		
Probabilistes	La probabilité est de : % que le ratio soit inférieur à 50 000 \$/QALY gagné et de % qu'il soit inférieur à 100 000 \$/QALY gagné.		
INESSS			
Chlorambucil	1,59	1,12	131 839 \$
Ratio coût-efficacité différentiel	82 935 \$ /année de vie gagnée		
Ratio coût-utilité différentiel	117 542 \$ /QALY gagné		
Analyses de sensibilité			
Univariées ^a	De 70 117 \$/QALY gagné à 239 339 \$/QALY gagné		
Probabilistes	La probabilité est de : 0 % que le ratio soit inférieur à 50 000 \$/QALY gagné et de 31 % qu'il soit inférieur à 100 000 \$/QALY gagné.		
Autres ratios coût-efficacité différentiels	10 548 \$ par mois additionnel de survie sans progression 212 644 \$ par patient additionnel ayant eu une réponse tumorale objective ^b 153 302 \$ par patient ayant une diminution de 50 % ou plus de la lymphadénopathie ^c		

- a Ratios obtenus en retenant une valeur d'utilité inférieure pour l'état de survie sans progression et la borne inférieure (0,11) et supérieure (0,69) de l'intervalle de confiance à 95 % des risques instantanés de la survie globale de la deuxième analyse intermédiaire (Sharman 2014)
- b Ratio estimé à partir du nombre de sujets à traiter (NNT) pour obtenir une réponse complète ou partielle déterminée selon les critères d'évaluation de l'International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) de 2008 modifiés (Hallek 2008, 2012)
- c Ratio estimé à partir nombre de sujets à traiter (NNT) pour obtenir une diminution \geq 50 % de la lymphadénopathie

Dans l'ensemble, ce modèle pharmacoéconomique est d'une bonne qualité méthodologique. L'INESSS s'est interrogé sur certains éléments clés susceptibles d'affecter l'estimation des ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels. Ces mesures permettent d'apprécier si l'association idélalisib/rituximab procure des bénéfices cliniques qui justifient son coût de

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

traitement beaucoup plus élevé que celui des traitements utilisés à ce stade de la maladie. Les principaux éléments sur lesquels l'INESSS s'est interrogé sont les suivants :

- Comparateur (rituximab) : Le rituximab à dose intensifiée en monothérapie tel que retenu dans l'étude pivot n'est pas un comparateur jugé adéquat par les experts pour évaluer l'efficacité de l'association idélalisib/rituximab, car celui-ci n'est pas, ou très rarement, administré au Québec chez les patients atteints de la LLC. Bien qu'il soit administré chez une minorité de patients, le chlorambucil en monothérapie constitue un comparateur plus approprié. La comparaison entre l'association idélalisib/rituximab et le chlorambucil seul est ainsi retenue. Les ratios estimés par le fabricant s'en trouvent affectés à la hausse.
- Comparateur (chlorambucil) : La comparaison pharmacoéconomique entre l'association idélalisib/rituximab et le chlorambucil seul n'est pas issue d'une comparaison directe. Elle repose, entre autres, sur l'hypothèse d'une [REDACTED] entre le rituximab en monothérapie et le chlorambucil seul pour le traitement de la LLC à ce stade de la maladie. Cette comparaison, bien qu'elle soit empreinte d'incertitude, est pertinente pour évaluer l'efficacité de l'association idélalisib/rituximab dans le contexte québécois. Notons que selon les experts consultés, les résultats obtenus sont conservateurs.
- Horizon temporel : L'horizon temporel retenu par le fabricant est inférieur à celui retenu par l'INESSS lors de ses évaluations antérieures dans cette maladie. Par ailleurs, la durée de cet horizon temporel ne permet pas de capter l'ensemble des bénéfices cliniques et des coûts différentiels des comparaisons présentées. Bien qu'un horizon temporel plus long ait été préférable, l'INESSS est d'avis que l'incertitude générée par une extrapolation des données de survie à plus long terme affectera négativement la confiance envers les résultats qu'il obtient. Considérant ce qui précède, retenir un horizon temporel de 7 ans constitue un compromis acceptable.
- Traitements subséquents : Les coûts attribués aux traitements subséquents et aux meilleurs soins de soutien sont beaucoup plus importants que ceux retenus dans les évaluations antérieures. Des coûts moindres sont donc retenus.
- Coûts de fin de vie : Les coûts de fin de vie estimés sont très importants et incertains. Afin d'être conséquent avec les évaluations antérieures, mais aussi d'en diminuer l'impact sur le différentiel des coûts occasionnés par un horizon temporel court, ces coûts ont été exclus du modèle.
- Gain de survie globale et utilité : Des analyses de sensibilité univariées ont été effectuées pour juger de l'ampleur de l'incertitude entourant les valeurs d'utilité et le gain de survie globale estimé à partir de données cliniques immatures. Considérant la contamination des données par l'étude de prolongation, il est improbable d'obtenir de meilleures données cliniques que celles obtenues lors de la deuxième analyse intermédiaire (Sharman).

Les ratios estimés par le fabricant sont jugés élevés. Les principaux paramètres modifiés font en sorte que les ratios se trouvent affectés légèrement à la hausse et au-dessus des valeurs habituellement jugées acceptables en tenant compte de l'historique des évaluations des médicaments anticancéreux et du fardeau de morbidité et de mortalité de la maladie. Par ailleurs, l'incertitude entourant les valeurs de survie globale retenues dans le modèle pourrait faire augmenter le ratio de manière significative. Ainsi, le rapport entre le coût et l'efficacité de l'association idélalisib/rituximab comparativement au chlorambucil seul n'est pas jugé acceptable. Enfin, notons que les conclusions tirées de cette comparaison ont une portée limitée, considérant le faible usage du chlorambucil en monothérapie à ce stade de la maladie.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

cours des trois premières années suivant son inscription. Il a été supposé que la durée moyenne de traitement par patient serait d'au maximum ■■■ mois.

Impact budgétaire net de l'inscription de Zydelig^{MC} à la section des médicaments d'exception de la *Liste de médicaments*

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant ^{a,b}	RAMQ	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			■■■ \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés			■■■ \$
INESSS	RAMQ ^c	-182 420 \$	-1 099 190 \$	-1 193 543 \$	-2 475 153 \$
	Analyses de sensibilité ^b	Pour 3 ans, économies les plus élevées			-4 335 760 \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés ^d			47 801 409 \$

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

b Les estimations représentent les coûts additionnels pour les établissements et la RAMQ.

c Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

d Les patients reçoivent l'ibrutinib et l'idéalisisib successivement, ou *vice versa*, dans un intervalle de 3 ans.

Malgré le fait que la majorité des hypothèses soient jugées réalistes, certaines ont été modifiées :

- Parts de marché : Considérant l'inscription récente de l'ibrutinib, les parts de marché détenues par l'association idéalisisib/rituximab seraient moins élevées. Cette modification a un effet considérable sur les coûts.
- Parts de marché (provenance) : Les parts de marché détenues par l'association idéalisisib/rituximab proviendraient principalement de celles de l'ibrutinib.
- Couverture : Selon les données de facturation, il est estimé que 85 % des patients seraient couverts par le régime public.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, l'inscription de l'idéalisisib à la section des médicaments d'exception de la *Liste des médicaments* générerait des économies au budget de la RAMQ estimées à 2,5 M\$ pour les 3 premières années. Ces estimations se basent sur 40, 43 et 48 patients traités avec l'association idéalisisib/rituximab par année, au cours des 3 premières années. Toutefois, à plus long terme des coûts additionnels s'ajouteraient si les patients reçoivent l'ibrutinib et l'association idéalisisib/rituximab dans des intentions de traitement successives (47,8 M\$).

Perspective du patient

Les éléments mentionnés dans la perspective du patient proviennent des lettres reçues des patients ou des groupes de patients au cours de l'évaluation.

Les patients atteints d'une LLC récidivante ou réfractaire sont confrontés à un sombre pronostic. Lorsque la maladie est en progression après un premier traitement, un état de fatigue constant et important contribue à la détérioration de la qualité de vie des patients. Les incertitudes liées au futur et à l'accessibilité à de nouveaux médicaments engendrent fréquemment stress et dépression. Les patients sont souvent forcés d'interrompre leurs activités et de s'isoler socialement afin d'éviter les infections. Pour ceux ne pouvant recevoir une chimiothérapie à base de fludarabine, peu d'options thérapeutiques sont disponibles et les traitements offerts ont un niveau de toxicité important et entraînent généralement des

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

rémissions plus courtes, ce qui est également une source de stress. Par conséquent, les patients témoignent d'un besoin pour de nouvelles thérapies efficaces et sécuritaires. Avoir la possibilité de choisir un traitement parmi diverses options est considéré comme essentiel. La majorité des patients se disent prêts à tolérer des effets indésirables, pouvant être pris en charge, si cela peut améliorer leur fonctionnement au quotidien.

Perspective du clinicien

L'idéalalisib constitue une option thérapeutique novatrice, qui utilise un nouveau mécanisme d'action, pour les patients atteints d'une LLC récidivante et qui ne sont pas admissibles à recevoir une chimiothérapie. L'appréciation de l'efficacité et de l'innocuité de cette thérapie repose sur des données de niveau de preuve élevé. L'ampleur du bénéfice ne peut, pour l'instant, être déterminée avec précision, mais il apparaît important. En effet lorsque l'idéalalisib est utilisé en association avec le rituximab, une diminution de 85 % et de 72 % des risques de progression de la maladie et de décès a été observée par rapport au rituximab en monothérapie.

Le profil d'innocuité à court terme de l'idéalalisib est connu et peut être pris en charge. Toutefois, des données supplémentaires sont nécessaires pour les effets indésirables pouvant survenir au long cours. Il est à noter que peu de traitements sont disponibles pour ces patients, plus particulièrement pour ceux présentant une mutation au niveau du gène 17p. Actuellement, les traitements qui peuvent être offerts se composent de chimiothérapies et d'immunothérapies. L'efficacité de celles-ci n'a cependant pas été démontrée et de surcroît, leur toxicité en limite l'administration.

L'absence de remboursement d'un médicament dont la valeur thérapeutique est reconnue place les cliniciens dans une position difficile des points de vue juridique, éthique et déontologique. L'évolution de ces concepts conduit en effet à conclure que le respect des principes du consentement éclairé oblige le médecin à divulguer à son patient les diverses options de traitement appropriées. Les médecins estiment qu'ils ne satisferaient pas les exigences d'un consentement éclairé s'ils ne dévoilaient pas l'existence d'une option qui n'est pas inscrite aux listes de médicaments.

Le médecin doit donc exposer les motifs de la décision ministérielle et l'existence de la mesure du patient d'exception. Il peut être appelé à faire cette demande si le patient le souhaite et s'il juge qu'il s'agit du meilleur traitement disponible pour ce dernier. La demande est alors étudiée par la RAMQ et la décision rendue est individualisée sur la base des conditions établies par règlement.

Les cliniciens sont également conscients des problèmes d'allocation des ressources qui en résultent et qui ont des conséquences directes sur les soins. Dans ce contexte, advenant le remboursement de l'idéalalisib, ils considèrent qu'un suivi étroit est requis et que le traitement doit être arrêté dès la progression de la maladie.

Perspective du citoyen

Actuellement, l'analyse de la perspective citoyenne est difficile à mener, car il n'existe pas d'écrits scientifiques ou éthiques propres à chaque médicament. Il faut donc aborder les évaluations en opérant une remontée vers des thèmes plus généraux, par exemple : un allongement modeste de la vie à un coût potentiellement très élevé, l'attitude souhaitable

<p>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 à la <i>Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels</i> (L.R.Q., chapitre A-2.1).</p>

devant des données de qualité modestes quand nous savons pertinemment qu'il serait illusoire d'espérer la publication de données de meilleure qualité, la difficulté de comparer le traitement des maladies chroniques avec celui des maladies aiguës.

Mais encore faudrait-il clarifier le sens même de l'exercice. Qu'entend-on exactement par « perspective citoyenne »? Il nous semble que ce concept devient plus clair lorsqu'on le met en parallèle avec la « perspective patient ». Celle-ci vise à donner voix aux patients et à leurs proches, à permettre la prise en compte d'éléments expérientiels qui ne peuvent être saisis par les sources classiques. Elle favorise également la prise en compte de connaissances d'un autre type que scientifiques. Bien que le citoyen ait fait l'expérience de la maladie, il adopte une perspective plus distanciée, mais toujours empathique. La perspective citoyenne exige de considérer la santé parmi un ensemble de biens fondamentaux que l'état doit promouvoir. Le regard citoyen est d'une ampleur plus grande que celui du payeur de taxes, ce dernier se préoccupe de l'impact de la fiscalité alors que le premier se préoccupe du bien de l'ensemble des citoyens et des arbitrages nécessaires pour la réalisation des biens fondamentaux que sont la santé, l'éducation, le développement durable, la culture, etc. La préoccupation de l'équité domine le regard citoyen, qui est enfin particulièrement attentif aux mesures qui rendent le débat démocratique possible : participation des concernés, diffusion de l'information, régulation des conflits d'intérêts. Ajoutons un élément paradoxal, le regard citoyen perçoit la diversité des conceptions du monde, des valeurs et des représentations de la vie bonne. Il favorise un vivre ensemble qui assume la diversité.

C'est dans cette perspective que l'INESSS a pris en considération des éléments issus d'une recension ciblée des écrits sur le concept de justice distributive ainsi que sur différents éléments issus d'une analyse ciblée des médias et des médias sociaux face aux traitements en oncologie ainsi qu'à la question de l'accès aux soins de santé. Il s'agit d'une démarche préliminaire qui doit être abordée de façon critique et en tenant compte de ses limites méthodologiques. La perspective citoyenne n'est pas le simple reflet des valeurs et jugements ambiants. Bien que l'exercice soit périlleux, faute de pouvoir réunir des citoyens et de mettre en place les conditions idéales d'une délibération en termes de représentation et d'information, ce point de vue doit être construit de façon critique en imaginant quel serait le point de vue d'un citoyen soucieux du bien commun, indépendant et informé.

Le Québec s'est doté d'un système public de soins de santé, car la santé est considérée comme une valeur importante. De plus, les Québécois adhèrent à un idéal de solidarité qui les motive à assumer collectivement les risques liés à la santé. Le citoyen adhère à l'objectif d'un « accès équitable et raisonnable aux soins de santé » que le législateur a inscrit dans la législation. Cependant, cet « accès raisonnable » exige la prise en compte des ressources disponibles, il y va de la pérennité du système. Les coûts d'opportunité sont des paramètres incontournables. Par ailleurs, l'« équitable » impose, en outre, la recherche de la juste proportion des ressources en fonction de la morbidité et de la mortalité associées à des problèmes de santé.

L'INESSS estime qu'il est crucial, lorsqu'il évalue l'opportunité d'inscrire un médicament dans la perspective du citoyen, d'apprécier le coût d'opportunité d'une nouvelle stratégie thérapeutique et le bienfait clinique qu'il peut procurer; et de mettre en évidence les renoncements que tout choix implique, donc les gains en santé qui pourraient être atteints avec la même somme dans d'autres maladies. Ne lui appartient pas de procéder à l'analyse pour d'autres domaines,

<p>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 à la <i>Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels</i> (L.R.Q., chapitre A-2.1).</p>

néanmoins, l'INESSS, en valorisant la perspective citoyenne, met en évidence que le décideur public ne peut échapper à l'exercice risqué, mais inévitable de pondérer le gain en santé obtenu avec une nouvelle thérapie à ce qui pourrait être créé dans d'autres situations. La transparence des processus, des informations, des jugements quant à la qualité et la disponibilité de l'information pavent la voie au respect de décisions reposant souvent sur des données comportant de nombreuses incertitudes et qui doivent pourtant servir à trancher dans les domaines les plus sensibles : la vie, la mort, la souffrance.

À cet égard, prenant acte de cet a priori, l'INESSS est d'avis qu'aux yeux d'un citoyen il serait raisonnable de convenir que l'idélalisib en association avec le rituximab représente une option thérapeutique qui peut être jugée significative, puisqu'elle permet d'améliorer de façon cliniquement importante la survie médiane sans progression comparativement au rituximab en monothérapie chez les patients atteints de LLC en deuxième intention ou plus de traitement. Dans une perspective de justice distributive, son remboursement ne constitue pas une décision responsable, juste et équitable compte tenu du coût soumis par le fabricant. Il serait donc nécessaire que ce dernier participe à des mesures d'atténuation du fardeau économique.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus à la loi

Les membres du CSEMI sont unanimement d'avis que l'idélalisib ne représente pas une thérapie qu'il est responsable d'inscrire sur les listes de médicaments en association avec le rituximab pour le traitement de deuxième intention ou plus de la LLC, à moins que les conditions suivantes soient respectées :

Ce produit doit faire l'objet d'une mesure d'atténuation du fardeau économique visant à rendre le rapport entre son coût et son efficacité acceptable, en raison des constats suivants :

- Le ratio coût-utilité différentiel estimé à 117 542 \$/QALY gagné est jugé élevé.
- La variation de ce ratio selon les analyses de sensibilité univariées (70 117 \$/QALY gagné à 239 339 \$/QALY gagné) témoigne du degré très élevé d'incertitude. Cette incertitude est en grande partie expliquée par l'absence de données cliniques à long terme.
- Il est improbable que le ratio coût-utilité soit inférieur à 50 000 \$/QALY gagné et peu probable qu'il soit inférieur à 100 000 \$/QALY gagné (31 %).

De plus, la mesure d'atténuation du fardeau économique doit viser à rendre l'impact budgétaire net acceptable si l'indication reconnue pour le paiement proposée demeure inchangée. En effet, malgré l'absence de donnée probante appuyant l'usage de l'idélalisib à la suite d'un échec avec l'ibrutinib, et *vice versa*, le libellé de l'indication reconnue pour le paiement le permet. À court terme l'inscription de l'idélalisib conduirait à des économies d'environ 2,5 M\$, mais si les patients recevaient l'ibrutinib et l'association idélalisib/rituximab dans des intentions de traitement successives, à plus long terme des coûts additionnels de 47,8 M\$ s'ajouteraient.

En outre, seules des indications reconnues comprenant des mesures strictes d'utilisation s'avèrent un choix responsable, et cela dans le but d'assurer à l'ensemble des citoyens un accès équitable et raisonnable aux soins de santé.

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

Motifs de la position unanime :

- Les résultats proviennent d'une étude dont la qualité méthodologique est acceptable.
- Les résultats démontrent que l'association idélalisib/rituximab améliore de façon cliniquement significative la survie médiane sans progression comparativement au rituximab chez les patients atteints de LLC en deuxième intention ou plus de traitement.
- Le pourcentage de personnes ayant une réponse objective est élevé.
- Les données les plus récentes ne permettent pas de tirer des conclusions sur l'ampleur du gain de survie sans progression et de survie globale à long terme en raison du *crossover* qui a compromis les données dans les deux groupes.
- Les effets indésirables de l'association idélalisib/rituximab sont importants. Par ailleurs, la brève exposition au traitement ne permet pas d'évaluer adéquatement l'innocuité à long terme.
- L'association idélalisib/rituximab représente une nouvelle option thérapeutique pour le traitement de deuxième intention ou plus de la LLC chez les patients qui ne sont pas admissibles à recevoir un agent cytotoxique. Elle comblerait un besoin de santé jugé important.
- Les bénéfices de l'association idélalisib/rituximab sont jugés majeurs selon la perspective du patient, du clinicien et du citoyen.
- Compte tenu du coût très élevé de l'association idélalisib/rituximab au regard des bénéfices apportés, le rapport entre le coût et l'efficacité est jugé défavorable.
- Il s'agit d'un produit coûteux et le nombre de personnes qui pourraient utiliser ce traitement est élevé, l'usage de l'idélalisib à la suite de l'ibrutinib entraînerait des coûts supplémentaires estimées à 47,8 M\$ à long terme.
- Une mesure d'atténuation du fardeau économique par le fabricant permettrait d'améliorer le rapport entre le coût et l'efficacité, ainsi que l'impact budgétaire net liée à l'inscription de l'association idélalisib/rituximab pour cette indication.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Bassler D, Briel M, Montori VM, et coll.** Stopping randomized trials early for benefit and estimation of treatment effects: systematic review and meta-regression analysis. *JAMA* 2010;303(12):1180-7.
- **Eradat HA, Ghia P, O'Brien SM, et coll.** Health-related quality of life (HRQL) impact of idelalisib in patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia: phase 3 results. [Abstract P252]. Affiche présentée à: European Hematology Association (EHA) 19th Congress; 2014 June 12-15, Milan Italy.
- **European Medicines Agency.** CHMP assessment report for idelalisib (Zydelig). EMEA/H/C/003843/0000. 24 juillet 2014. Disponible à: <http://www.ema.europa.eu>.
- **Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, et coll.** Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2014 370:997-1007.
- **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.
- **Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et coll.** Response assessment in chronic lymphocytic leukemia treated with novel agents causing an increase of peripheral blood lymphocytes. *Blood* 2012; June 4 (e-letter). Disponible à: <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/111/12/5446/reply>.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- **Sharman JP, Coutre SE, Furman RR, et coll.** Second interim analysis of a phase 3 study of Idélalisib (ZYDELIG®) plus Rituximab for relapsed chronic lymphocytic leukemia: efficacy analysis in patient subpopulations with del(17p) and other adverse prognostic factors. [Session 642 Abstract 330]. Présentation orale à: American Society of Hematology (ASH) 56th Annual Meeting; 2014 December 6-9; San Francisco, CA.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).