

VENCLEXTA^{MC} ET AZACITIDINE

Leucémie myéloïde aigüe

Avis transmis au ministre en août 2021

Marque de commerce : Venclexta

Dénomination commune : Vénétoclax

Fabricant : AbbVie

Forme : Comprimé

Teneurs : 10 mg, 50 mg et 100 mg

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'ajouter une indication reconnue à Venclexta^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements*, en association avec l'azacitidine, pour le traitement de la leucémie myéloïde aigüe (LMA) chez les patients nouvellement diagnostiqués qui sont inadmissibles à une chimiothérapie (CT) d'induction intensive, si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

- Médicament d'exception;
- Atténuation du fardeau économique.

Indication reconnue

- ◆ en association avec l'azacitidine, pour le traitement de première intention de la leucémie myéloïde aigüe, chez les personnes qui ne sont pas candidates à une chimiothérapie d'induction intensive en raison d'un âge avancé ou de comorbidités et dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 3.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie.

Il est à noter que le vénétoclax, en association avec l'azacitidine, n'est pas autorisé si le patient a déjà été exposé à un agent hypométhylant pour le traitement d'un syndrome myélodysplasique.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

Évaluation

L'INESSS appuie ses recommandations sur les propositions du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI). Ce comité est formé principalement de médecins, de pharmaciens experts en pharmacologie et en économie de la santé, d'éthiciens et de citoyens. Il a pour mandat d'évaluer chaque médicament suivant les aspects prévus par la Loi sur l'INESSS. Ces aspects sont la valeur thérapeutique, la justesse du prix, le rapport entre le coût et l'efficacité du médicament et les conséquences de l'inscription du médicament sur la liste sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé. Pour les médicaments oncologiques, le Comité de l'évolution de la pratique en oncologie (CEPO) participe à l'évaluation et à la délibération concernant la valeur thérapeutique. Ce comité est composé d'hématologues et d'oncologues médicaux, de chirurgiens, de radio-oncologues et de pharmaciens spécialisés en oncologie. L'appréciation de la valeur globale tient compte des résultats obtenus grâce à diverses approches scientifiques et méthodologiques telles que la documentation scientifique, l'expérience et l'expertise des professionnels de la santé et autres experts, ainsi que l'expérience vécue des patients ou de leurs proches aidants.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le vénétoclax est un inhibiteur sélectif de la protéine B-cell lymphoma-2 (BCL-2), médiateur clé de l'apoptose de diverses lignées cellulaires de lymphomes et de leucémie. La protéine BCL-2 est surexprimée dans les cellules leucémiques. Cette surexpression contribue à la survie des cellules tumorales et a été associée à une résistance à la CT. Le vénétoclax, en se liant directement à la protéine BCL-2, contribue à rétablir le processus d'apoptose. Il s'administre par voie orale en continu.

L'azacitidine est un agent hypométylant. C'est un analogue nucléosidique de la pyrimidine qui peut s'incorporer à l'ARN et à l'ADN. Il exerce ses effets antinéoplasiques par des mécanismes multiples, notamment par une cytotoxicité directe sur les cellules hématopoïétiques anormales de la moelle. L'azacitidine s'administre par voie sous-cutanée ou intraveineuse.

Le vénétoclax est indiqué en association avec l'azacitidine « pour le traitement des adultes atteints de leucémie myéloïde aiguë (LMA) nouvellement diagnostiquée qui sont âgés de 75 ans ou plus ou qui présentent des comorbidités qui excluent le recours à une chimiothérapie d'induction intensive ».

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la première évaluation de Venclexta^{MC} par l'INESSS en association avec l'azacitidine pour la LMA. Bien que l'évaluation ait commencé après l'octroi de l'avis de conformité de Santé Canada, elle a été réalisée dans le cadre d'un processus d'évaluation aligné avec Santé Canada et l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé.

Une autre demande d'évaluation a été soumise simultanément à l'INESSS par le fabricant. Elle fait l'objet d'une recommandation séparée. Il s'agit de l'association de vénétoclax et de cytarabine à faible dose pour la même indication, soit le traitement de la LMA chez les patients inadmissibles à une CT d'induction intensive.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

La Société canadienne du cancer estime que 1 540 nouveaux cas de leucémie seront diagnostiqués au Québec en 2020 (6 900 au Canada) et que 810 décès seront enregistrés (3 000 au Canada) (Brenner 2020). Selon les données de Statistique Canada de 2013 à 2017, la LMA a représenté le quart des nouveaux cas de leucémie diagnostiqués chez les Canadiens âgés de 15 ans ou plus, ce qui en fait le deuxième type de leucémie le plus fréquent chez l'adulte (Statistique Canada 2020). Dans les pays industrialisés, l'âge médian au moment du diagnostic varie de 65 à 71 ans (Shysh 2017). Au Canada dans la période de 2012 à 2014, la survie nette des patients atteints de LMA âgés de 15 ans ou plus a été de 42 % à 1 an, de 21 % à 5 ans et de 18 % à 10 ans (Société canadienne du cancer 2019).

La LMA est une hémopathie maligne génétiquement hétérogène caractérisée par la transformation et la prolifération de cellules souches ou cellules progénitrices hématopoïétiques dans la moelle osseuse. On note une expansion clonale de cellules myéloïdes immatures dans la moelle osseuse pouvant circuler dans le sang périphérique et rarement atteindre d'autres organes. Un diagnostic de LMA est établi lorsque le taux de cellules myéloblastiques est supérieur ou égal à 20 % dans la moelle osseuse ou dans le sang, à l'exception des LMA avec certaines anomalies génétiques récurrentes telles que la translocation t(15;17), la translocation t(8;21), l'inversion du chromosome 16 ou la translocation t(16;16), où la seule présence de ces anomalies mène au diagnostic (De Kouchkovsky 2016). La LMA se développe habituellement de manière soudaine et évolue rapidement en quelques jours ou quelques semaines en l'absence de traitement. Les premiers symptômes et signes cliniques de la maladie sont variés, peu spécifiques et majoritairement liés au dysfonctionnement de la production de cellules sanguines matures. Ils se manifestent par de l'anémie, une neutropénie, une thrombocytopénie, de la fatigue, de la fièvre, des saignements abondants ainsi qu'une plus grande susceptibilité aux infections (Shewel 2014). La classification de la LMA en différents sous-types, établie par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), est basée sur les caractéristiques des cellules leucémiques (morphologie cellulaire, anomalies génétiques et marqueurs immunologiques) (Arber 2016). Le pronostic de la maladie, le type de traitement à privilégier et la réponse au traitement sont grandement influencés par le sous-type de LMA. Des anomalies cytogénétiques et moléculaires sont aussi reconnues, maintenant, comme prédictives du pronostic clinique (De Kouchkovsky, Arber).

Une CT d'induction intensive, à visée curative, peut être offerte aux patients en considérant l'âge, le statut de performance et la présence de comorbidités. Elle est généralement composée de cytarabine à dose conventionnelle en combinaison avec une anthracycline, à laquelle on peut ajouter une thérapie ciblée dans certaines situations. L'âge avancé ou la présence de comorbidités font que plusieurs patients atteints de LMA ne sont pas admissibles à une CT d'induction intensive en raison des effets indésirables potentiels non négligeables. Au Québec, si cela est possible, les cliniciens peuvent proposer aux patients de participer à un protocole de recherche clinique. Sinon, l'azacitidine, agent hypométhylant de faible intensité, est généralement le traitement le plus utilisé chez ces personnes. La cytarabine à faible dose, autre traitement de faible intensité, constitue une alternative à l'azacitidine. Au Québec, la cytarabine est autorisée sans restriction, alors que l'azacitidine est autorisée, entre autres, pour le traitement d'une LMA avec changements apparentés à une myélodysplasie si le taux de blastes est inférieur ou égal à 30 % (INESSS 2010). Cependant, plusieurs cliniciens emploient l'azacitidine sans égard au pourcentage de blastes, par le biais de comité de convenance ou non, puisque depuis les dernières années, des données appuient une telle utilisation (Dombret 2015). Ces traitements de faible intensité ont montré

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

un avantage sur la survie globale comparativement aux meilleurs soins de soutien et une survie globale non différente entre eux. Les taux de rémission complète après une CT d'induction de faible intensité sont d'environ 20 % et la survie médiane globale varie de 5 à 10 mois (Burnett 2007, Cortes 2019, Dombret). Les associations vénétoclax/azacitidine et vénétoclax/cytarabine à faible dose, traitements d'intensité modérée, sont parfois une option offerte à certains patients, après approbation de comités de convenance des centres hospitaliers. Certains patients seront dirigés vers les meilleurs soins de soutien dès le diagnostic ou après l'échec d'un traitement de première intention.

Besoin de santé

La LMA affecte à bien des égards la qualité de vie et le bien-être des personnes qui en sont atteintes. Les traitements offerts varient en raison de la nature hétérogène de la maladie et du profil clinique des patients. Ainsi, en raison de leur âge avancé, d'un faible statut de performance ou de la présence de comorbidités, plusieurs sont dirigés vers des traitements d'intensité moindre. Peu d'options thérapeutiques s'offrent à eux et leur pronostic est généralement sombre. Selon les données recueillies entre 2011 et 2017 dans le cadre du programme américain *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER), le taux de survie relative à cinq ans est de 29,5 % pour l'ensemble de la population affectée et de 8,9 % pour les patients de 65 ans ou plus (NCI 2021).

Les traitements de faible intensité, comme l'azacitidine et la cytarabine à faible dose, sont à visée palliative. L'objectif de ceux-ci est de ralentir la progression de la maladie et d'en améliorer les symptômes, notamment en diminuant les besoins transfusionnels et la fréquence des infections. Néanmoins, ces traitements sont associés à une efficacité très limitée. Bien qu'ils soient généralement bien tolérés, certains patients ne pourront pas les recevoir ou jugeront que les inconvénients surpassent les bénéfices potentiels.

Ainsi, il existe actuellement un réel besoin de traitements novateurs chez les patients inadmissibles à une CT intensive. Ceux-ci devraient améliorer la survie, procurer un meilleur taux de réponse et une plus grande indépendance transfusionnelle, et être bien tolérés. Une amélioration de ces paramètres cliniques se traduirait notamment par des visites moins fréquentes en centre hospitalier pour traiter des complications de la maladie ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie et du bien-être.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude VIALE-A (DiNardo 2020), complétée par des données de qualité de vie (Pratz 2020), est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

Étude VIALE-A

Il s'agit d'un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'ajout du vénétoclax à l'azacitidine à celles de l'azacitidine seule. Cette étude a été réalisée sur 431 adultes atteints d'une LMA nouvellement diagnostiquée. Pour être admis, les patients devaient être inadmissibles à un traitement de type intensif selon certains critères bien définis et présenter un statut fonctionnel selon l'ECOG de 0 à 3. Parmi les critères d'exclusion, notons une LMA avec un risque cytogénétique favorable et une exposition antérieure à un agent hypométylant pour le traitement d'un syndrome myélodysplasique. La répartition aléatoire (2:1) a été effectuée par stratification selon la région géographique, l'âge et le risque cytogénétique (intermédiaire/défavorable). Les patients ont été répartis en deux groupes pour recevoir l'azacitidine

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

par voie sous-cutanée ou intraveineuse à 75 mg/m² une fois par jour pendant 7 jours par cycle de 28 jours, en association avec le vénétoclax à la dose de 400 mg quotidiennement par voie orale ou un placebo. Durant le premier cycle, en plus de l'administration d'une prophylaxie, une augmentation graduelle de la dose du vénétoclax ou du placebo était requise afin de réduire le risque de syndrome de lyse tumorale.

Le traitement était poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. En présence d'effets indésirables significatifs liés aux traitements, leur administration pouvait être interrompue ou la dose pouvait être réduite. Le *crossover* n'était pas permis durant la progression.

Les coparamètres d'évaluation principaux sont la survie globale (SG) et le taux de rémission composite qui inclut la rémission complète (RC) et la RC avec récupération hématologique incomplète (RCi) (RC+RCi), évaluées par les investigateurs selon les critères modifiés pour la LMA de l'*International Working Group* (IWG) (Cheson 2003). Afin de contrôler l'inflation du risque d'erreur de type 1 (alpha), les coparamètres principaux ainsi que les paramètres secondaires ont été testés selon une approche hiérarchisée, avec un seuil de signification de 0,05. Trois analyses étaient prévues au protocole, dont une première analyse intermédiaire environ 6 mois après la répartition aléatoire des 225 premiers sujets où l'erreur alpha était répartie entre les coparamètres principaux (valeurs p unilatérales de 0,005 pour la RC+RCi et de 0,0001 pour la SG). Pour la SG, une deuxième analyse intermédiaire et une analyse finale étaient planifiées lorsque respectivement 270 et 360 événements étaient observés. Les principaux résultats obtenus en intention de traiter lors de la deuxième analyse intermédiaire, soit après un suivi médian de 20,5 mois, sont présentés dans le tableau suivant.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

Principaux résultats d'efficacité de l'étude VIALE-A (DiNardo 2020)

Paramètre d'efficacité ^a	Vénétoclax/Azacitidine (n = 286)	Placebo/Azacitidine (n = 145)	RRI ou rapport de cotes (IC95 %), valeur p
Survie médiane globale	14,7 mois	9,6 mois	0,66 ^b (0,52 à 0,85) p < 0,001 ^c
RC+RCi ^d	66,4 %	28,3 %	■ ^e (■ à ■) p < 0,001 ^f
Durée médiane de RC+RCi ^g	17,5 mois	13,4 mois	nd ^h
Délai médian avant la réponse (RC+RCi) initiale ^g	1,3 mois	2,8 mois	nd ^h
Taux de rémission complète (RC) ⁱ	36,7 %	17,9 %	■ ^e (■ à ■) p < 0,001 ^j
Durée de la RC ^k	17,5 mois	13,3 mois	nd ^h
Indépendance aux transfusions de globules rouges ^{l,m}	59,8 %	35,2 %	■ ^e (■ à ■) p < 0,001 ^j
Indépendance aux transfusions de plaquettes ^{l,m}	68,5 %	49,7 %	■ ^e (■ à ■) p < 0,001 ^j
MRM négative ⁿ	23,4 %	7,6 %	■ ^e (■ à ■) p < 0,001 ^o

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; MRM : Maladie résiduelle minimale; nd : non disponible; RC : Rémission complète; RCi : Rémission complète avec récupération hématologique incomplète; RRI : Rapport des risques instantanés.

a Résultats selon les investigateurs après un suivi médian de 20,5 mois.

b Rapport des risques instantanés.

c Le résultat obtenu est statistiquement significatif, avec un seuil prédéfini de signification de 0,02.

d Pourcentage de patients qui ont une RC ou une RCi selon les critères modifiés de l'*International Working Group* (IWG) (Cheson 2003).

e Rapport de cotes.

f Analyse non inférentielle et descriptive.

g Évaluée sur 190 sujets (vétoclax/azacitidine) et 41 sujets (placebo/azacitidine).

h Absence d'analyse statistique, car exploratoire.

i Pourcentage de patients qui ont une RC selon les critères modifiés de l'IWG (Cheson).

j Le résultat obtenu est statistiquement significatif, avec un seuil prédéfini de signification de 0,047.

k Évaluée sur 105 sujets (vétoclax/azacitidine) et 26 sujets (placebo/azacitidine).

l Définie par aucune transfusion sur une période minimale de 56 jours durant l'observation.

m Ce résultat est exprimé en pourcentage de patients.

n Le taux de négativité est défini par la présence de cellules leucémiques en quantité < 10⁻³ dans la moelle osseuse. La MRM est évaluée chez 67 sujets (vétoclax/azacitidine) et 11 sujets (placebo/azacitidine) ayant obtenu une RC+RCi.

o Le résultat obtenu est statistiquement significatif, avec un seuil prédéfini de signification de 0,05.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de la validité interne de l'étude sont les suivants :

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique.
- Les risques de biais de sélection, de performance, de détection et d'attrition sont considérés comme faibles.
- L'étude inclut un nombre suffisant de sujets selon le plan statistique préétabli, la répartition aléatoire a été réalisée adéquatement et une stratification a été effectuée selon des éléments jugés pertinents. Selon les experts consultés, l'âge et le risque cytogénétique sont des facteurs pronostiques très importants, même chez les sujets inadmissibles à un traitement intensif. Quelques déséquilibres ont été relevés entre les groupes, notamment quant à la cause de la LMA

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

et à la présence de certaines mutations. Globalement, bien que ces différences soient plutôt en défaveur du traitement expérimental, elles sont peu susceptibles d'influencer les résultats.

- Les coparamètres d'évaluation principaux sont pertinents, car ils permettent de bien caractériser les bénéfices potentiels du nouveau traitement de première intention de la LMA. Cependant, la greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) et les traitements subséquents peuvent avoir un impact sur les résultats de SG. De façon générale, les thérapies ultérieures ressemblent à celles qui seraient administrées au Québec; cependant, une proportion plus importante de patients dans le groupe placebo/azacitidine en ont reçu. Ainsi, le gain observé serait plutôt conservateur. Peu de sujets ont été dirigés vers la GCSH à l'arrêt du traitement, soit deux patients du groupe vénétoclax/azacitidine et un patient du groupe placebo/azacitidine.
- Le plan statistique est bien détaillé et jugé adéquat pour apprécier tous les paramètres d'évaluation considérés comme cliniquement importants.

En ce qui concerne la validité externe, les éléments suivants ont été soulevés :

- L'azacitidine est considérée comme un bon comparateur, puisqu'il s'agit du traitement le plus fréquemment administré au Québec pour cette population.
- Les critères d'inclusion sont adéquats et les motifs d'inadmissibilité à un traitement intensif ont été jugés représentatifs de la pratique. La population de l'étude ressemble à la population à traiter au Québec, sauf en ce qui concerne l'exclusion des sujets déjà exposés à un agent hypométhylant et ceux dont la LMA est caractérisée par un risque cytogénétique favorable. Selon les experts, ils représentent une certaine proportion des patients qui seraient traités, environ 20 et 10 % respectivement. La validité externe de l'étude est donc légèrement compromise.
- Les caractéristiques initiales des patients sont suffisamment détaillées. L'âge médian est de 76 ans, 60 % sont des hommes et le statut fonctionnel selon l'ECOG est de 0 ou 1 pour un peu plus de la moitié (55 %). La plupart des sujets avaient une LMA *de novo* (75 %) et seulement 29 % des patients avaient un taux de blastes inférieur à 30 %. Plusieurs sujets avaient un risque cytogénétique intermédiaire (63 %) et une mutation *NPM1* (18 %).

Les résultats obtenus lors de cette analyse intermédiaire démontrent que l'ajout du vénétoclax à l'azacitidine prolonge de 5,1 mois la SG des patients atteints d'une LMA et inadmissibles à un traitement de type intensif. Ce gain est jugé cliniquement important et a été globalement uniforme dans la majorité des sous-groupes prédéfinis. En ce qui a trait aux taux de RC, de RC+RCi, d'indépendance transfusionnelle et de maladie résiduelle minimale (MRM) négative, les résultats démontrent des bénéfices statistiquement et cliniquement significatifs pour l'association vénétoclax/azacitidine par rapport à l'azacitidine seule. Toutefois, actuellement, l'évaluation du taux de MRM négative en LMA n'est pas faite d'emblée au Québec, ce qui limite sa portée clinique. En effet, selon les experts, l'évaluation de la MRM par cytométrie de flux dans la LMA au Québec n'est actuellement effectuée que dans de grands centres de référence ou dans le contexte de la recherche. Finalement, l'intérêt de la combinaison vénétoclax/azacitidine réside aussi dans son début d'action plus rapide que celui observé avec l'azacitidine seule.

Quant à l'innocuité, tous les patients ont eu au moins un effet indésirable. Ceux ayant une plus grande incidence dans le groupe vénétoclax/azacitidine sont la thrombocytopénie (46 % contre 40 %), la neutropénie (42 % contre 29 %), la nausée (44 % contre 35 %), la neutropénie fébrile (42 % contre 19 %) et la diarrhée (41 % contre 33 %). La fréquence des effets indésirables de grade 3 ou plus est similaire

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

entre les deux groupes (98,6 % contre 96,5 %). Quant aux effets indésirables sérieux de grade 3 ou plus, ils sont survenus plus fréquemment chez les patients traités par l'association vénétoclax/azacitidine (82 % contre 71 %), particulièrement la neutropénie fébrile (30 % contre 10 %). Cependant, la pneumonie (16 % contre 22 %) et le sepsis (6 % contre 8 %) se sont avérés plus nombreux dans le groupe placebo/azacitidine. Il est à noter qu'un syndrome de lyse tumorale peut survenir à l'instauration du vénétoclax. Cette complication est rare, mais potentiellement grave. Dans l'étude VIALE-A, le syndrome de lyse tumorale a été peu rapporté; il a été signalé pour trois sujets dans le groupe vénétoclax/azacitidine, sous forme de changements biochimiques transitoires, et pour aucun sujet du groupe placebo/azacitidine. Le pourcentage de sujets ayant cessé le traitement en raison d'effets indésirables de tous grades est similaire entre les deux groupes (24 % contre 20 %), ce qui signifie qu'il est possible de bien gérer les toxicités par des modifications de dose ou une interruption temporaire du traitement. Finalement, la mortalité à 30 jours est faible pour la population à l'étude et similaire entre les deux groupes (7 % contre 6 %), ce qui est rassurant. Globalement, le profil d'innocuité du vénétoclax en association avec l'azacitidine est défavorable comparativement à celui de l'azacitidine seule. Cependant, la prise en charge rapide des effets indésirables permet d'en réduire la gravité et la fréquence. L'INESSS considère que la combinaison vénétoclax/azacitidine, traitement d'intensité modérée, possède un profil d'innocuité acceptable et non préoccupant, car la toxicité additive du vénétoclax est raisonnable compte tenu des bénéfices additionnels démontrés.

Une analyse de la qualité de vie, publiée sous forme d'une présentation orale (Pratz), a été effectuée dans le cadre de l'étude VIALE-A. Celle-ci a été évaluée à l'aide de trois questionnaires validés, soit l'*European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 items* (EORTC QLQ-C30), l'échelle visuelle analogue du *EuroQoL Group 5-Dimension 5-Level Examination* (EQ-5D-5L VAS) et le *Patient Reported Outcome Measurement Information System Fatigue-Short Form v1.0 –Fatigue 7a* (PROMIS Fatigue SF7a). Leur analyse est descriptive en raison de la séquence hiérarchisée définie au plan statistique. La taille de l'échantillon est petite et le nombre de sujets disponibles pour l'analyse diminue rapidement. À la répartition aléatoire, les sujets possédaient un niveau de qualité de vie comparable pour toutes les échelles examinées. De façon générale, l'ajout du vénétoclax à l'azacitidine semble prolonger davantage le délai de détérioration définitive des symptômes. Cependant, aucune différence cliniquement significative n'a été observée dans la variation des symptômes entre les groupes. L'INESSS est d'avis que cette nouvelle combinaison ne semble pas avoir d'effet préjudiciable sur la qualité de vie des patients comparativement à l'azacitidine seule.

Perspective du patient

L'INESSS a reçu un sondage distribué en ligne par la Société de leucémie et lymphome du Canada, et mené auprès d'adultes atteints de LMA et de membres de leur famille. Au total, 29 personnes y ont participé. Tous vivaient au Canada, dont six au Québec. Plusieurs semblent avoir reçu une CT d'induction/consolidation dite intensive, plus de la moitié des sujets ont eu une GCSH et cinq répondants ont reçu l'association vénétoclax/azacitidine à la suite d'autres traitements.

Tous les patients ont indiqué que leur diagnostic avait entraîné de nombreuses perturbations dans leur vie personnelle et professionnelle, notamment en raison des différentes manifestations de la maladie comme la fatigue, la perte d'appétit et de poids, la fièvre et les sueurs nocturnes. Pendant les traitements, ils ont noté également des impacts importants dans de nombreuses sphères de leur vie, tant sur le plan physique que psychologique. Leur entourage a également été affecté par cette situation.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

Parmi les patients qui ont reçu l'association vénétoclax/azacitidine, certains mentionnent la difficulté d'avoir accès au médicament. Ils ont opté pour ce traitement, sur la recommandation de leur médecin et parfois en l'absence d'autres options, afin d'améliorer leur chance de survie et de bénéficier d'un traitement ayant un profil d'innocuité tolérable. La fatigue, la perte d'appétit, « le faible taux de plaquettes » et l'anémie sont des effets indésirables rapportés par les répondants. Sur les cinq patients ayant reçu cette association, quatre se sont dit d'accord avec le fait que le traitement leur avait procuré une amélioration de la qualité de vie et un répondant était en désaccord. Deux patients ont dit que le traitement avait abouti à une rémission ou à la disparition des cellules leucémiques. Un patient rapporte avoir pu recevoir une GCSH après le traitement par la combinaison vénétoclax/azacitidine.

Les patients concluent à la nécessité de rendre disponible des options de traitements supplémentaires qui amélioreraient la qualité de vie, notamment la fatigue.

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, aucune lettre de clinicien n'a été reçue. Les éléments mentionnés proviennent de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Place de la thérapie

Les cliniciens consultés considèrent que les bénéfices démontrés par l'ajout du vénétoclax à l'azacitidine sont très intéressants, et ce, malgré la toxicité additionnelle et les suivis supplémentaires requis. Toutefois, deux populations spécifiques, exclues de l'étude VIALE-A, ont soulevé un questionnement lors l'évaluation du dossier quant à la possibilité d'extrapoler ou non les résultats pour celles-ci. Comme mentionné précédemment, les patients ayant une LMA caractérisée par un risque cytogénétique favorable ont été exclus de l'étude VIALE-A. Selon les experts, dans la population ciblée plus âgée, la proportion de patients avec un tel risque cytogénétique est plutôt faible (10 %). Les investigateurs ont choisi de les exclure dans un souci de concordance avec les études historiques portant sur l'azacitidine (Dombret). Lorsque possible, ces patients sont traités par une CT d'induction intensive et ils obtiennent habituellement de meilleurs taux de rémission que les patients ayant une LMA de risque cytogénétique intermédiaire ou défavorable. Il est donc raisonnable d'extrapoler ce constat à l'association vénétoclax/azacitidine. Une étude prospective non comparative a été appréciée, puisqu'elle regroupait uniquement des patients atteints d'une LMA avec risques génétique et cytogénétique favorables. Cependant, des patients ayant une LMA réfractaire ou récidivante ont aussi été inclus et 77 % d'entre eux ont été traités par l'association vénétoclax/décitabine (Arslan 2021). Les résultats montrent des taux intéressants de RC+RCi (88 %) chez les patients nouvellement diagnostiqués. En outre, des données publiées provenant de contexte de vie réelle ont été considérées par les cliniciens (Donnellan 2020, Jeng 2020, Pollyea 2020). Puisqu'une plausibilité biologique et des données d'efficacité publiées suggèrent une efficacité de l'association vénétoclax/azacitidine chez ces patients, les cliniciens sont d'avis que les bienfaits observés dans l'étude VIALE-A peuvent leur être extrapolés. Quant aux plus récentes lignes directrices, elles n'émettent pas de recommandations franches pour le traitement des patients inadmissibles à un traitement de type intensif et dont le risque cytogénétique est favorable (Heuser 2020, NCCN 2021, Sekeres 2020). Bien que l'obtention de réels bénéfices soit plausible, une incertitude persiste concernant l'ampleur de l'effet différentiel sur les paramètres cliniques pertinents pour cette population.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).
--

Les sujets ayant été exposés antérieurement aux agents hypométhylants pour le traitement d'un syndrome myélodysplasique étaient également exclus de l'étude VIALE-A. Les avis des experts sont partagés quant à l'utilisation de l'association vénétoclax/azacitidine chez cette population. L'exposition antérieure aux agents hypométhylants a prédit par le passé un taux de réponse plus faible à divers régimes d'induction dans la LMA (Ball 2018, Lancet 2018), y compris l'association vénétoclax/cytarabine à faible dose (Wei 2020). La compréhension des mécanismes de résistance aux agents hypométhylants et aux associations de vénétoclax est incomplète (Saliba 2021). Bien que différentes études rétrospectives aient évalué l'efficacité de la combinaison vénétoclax/azacitidine chez cette population (Apel 2021, Arslan, Feld 2021, Jeng, Morsia 2020, Winters 2019), plusieurs cliniciens jugent que les données présentées sont insuffisantes et empreintes d'une très grande incertitude, car elles ne portent que sur un très petit nombre de sujets et sont non comparatives. D'autres sont plutôt d'avis que même si les résultats sont plutôt modestes et proviennent d'études qui comportent de nombreuses limites, ils sont très intéressants pour des patients qui ont peu d'alternatives de traitement. Selon les lignes directrices de l'European Society for Medical Oncology, les associations avec le vénétoclax peuvent être utilisées chez les patients traités antérieurement par un agent hypométhylant pour un syndrome myélodysplasique, puisque les preuves actuelles montrent une certaine réponse (Heuser). Cependant, les résultats des études VIALE-A et VIALE-C n'étaient pas publiés dans une revue révisée par les pairs au moment de la publication de leurs recommandations. L'étude VIALE-C est un essai de phase III, multicentrique, qui compare l'efficacité et l'innocuité de l'association vénétoclax/cytarabine à faible dose à celles de l'association placebo/cytarabine à faible dose, chez les personnes atteintes de LMA et n'ayant jamais été traitées (Wei). Une étude de phase II est en cours et pourra apporter de plus amples informations sur l'efficacité et l'innocuité du vénétoclax en association avec l'azacitidine ou la décitabine chez les patients atteints d'une LMA, inadmissibles à un traitement intensif et présentant un échec antérieur de ces agents hypométhylants ([NCT04905810](#)).

Tous ces éléments font que l'association vénétoclax/azacitidine deviendra, selon eux, le nouveau standard de traitement pour les patients inadmissibles à une CT d'induction intensive sans égard au risque cytogénétique. Elle comblera un besoin de santé jugé important. Cependant, les cliniciens jugent qu'il est prématuré actuellement d'envisager cette combinaison pour les patients ayant déjà été exposés à un agent hypométhylant.

Particularité d'administration

Selon l'expérience acquise par les experts, même si les sujets de l'étude VIALE-A étaient hospitalisés durant le premier cycle de traitement, il est possible, dans certains cas, de traiter les patients de manière ambulatoire à l'instauration de la thérapie. Finalement, ils soulignent qu'en plus des cytopénies et des effets gastro-intestinaux, les réactions locales liées à l'administration sous-cutanée de l'azacitidine sont observées assez fréquemment en pratique.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO pouvant exercer leur droit de vote sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique du vénétoclax est démontrée pour le traitement de la leucémie myéloïde aigüe (LMA), en association avec l'azacitidine, chez les patients n'ayant jamais reçu de traitement auparavant et qui sont inadmissibles à recevoir une chimiothérapie d'induction intensive.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

Motifs de la position unanime

- Les résultats de l'étude VIALE-A, jugée de bonne qualité méthodologique, permettent de reconnaître des bénéfices cliniques de l'ajout du vénétoclax à l'azacitidine.
- L'association vénétoclax/azacitidine améliore de façon statistiquement et cliniquement significative la survie globale des patients par rapport à l'azacitidine seule.
- Cette association procure également des bénéfices statistiquement et cliniquement significatifs sur d'autres paramètres importants en LMA comme les taux de rémission, d'indépendance transfusionnelle et de maladie résiduelle minimale négative.
- Les patients avec un risque cytogénétique favorable ont été exclus de l'étude VIALE-A. Puisqu'une plausibilité biologique et des données d'efficacité en contexte de vie réelle suggèrent une efficacité de l'association vénétoclax/azacitidine chez ces patients, les membres sont majoritairement d'avis que les bienfaits observés dans l'étude peuvent leur être extrapolés.
- Les patients exposés préalablement à un agent hypométhylant pour le traitement d'un syndrome myélodysplasique ont également été exclus de l'étude VIALE-A. Puisque les mécanismes de résistance à ces agents ne sont pas bien définis et que les données d'efficacité en contexte de vie réelle sont plutôt incertaines, les membres sont majoritairement d'avis de ne pas extrapoler les bénéfices observés à cette population de patients, malgré la présence d'un grand besoin de santé.
- L'association vénétoclax/azacitidine est associée à une toxicité plus importante que celle de l'azacitidine seule, notamment en ce qui concerne les cytopénies et la neutropénie fébrile. Cependant, celles-ci sont bien connues des cliniciens et peuvent être prises en charge rapidement afin d'en diminuer la fréquence et l'intensité.
- Cette combinaison ne semble pas être délétère sur la qualité de vie en comparaison de l'azacitidine seule.
- Le vénétoclax constitue une option thérapeutique supplémentaire pour le traitement de la LMA, en association avec l'azacitidine, chez les patients n'ayant jamais reçu de traitement auparavant et qui ne sont pas de bons candidats à une chimiothérapie d'induction intensive.

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

Le prix de vente garanti d'un comprimé de 10, 50 et 100 mg de vénétoclax est de 6,80, 33,99 et 67,99 \$, respectivement. Le coût d'acquisition, à raison d'une dose quotidienne de 100 mg au jour 1, de 200 mg au jour 2 et de 400 mg par la suite, est de 7 274 \$ pour le premier cycle de 28 jours et de 7 614 \$ pour les cycles subséquents. À celui-ci s'ajoute celui de l'azacitidine (■ \$), administrée à raison de 75 mg/m² une fois par jour, aux jours 1 à 7. Ces coûts (■ \$ et ■ \$) sont supérieurs à ceux des CT de faible intensité, soit l'azacitidine (■ \$) et la cytarabine à faible dose (■ \$). Les coûts sont calculés pour un patient d'une surface corporelle moyenne de 1,85 m² et les pertes en médicament sont considérées.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse coût-utilité non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a, entre autres, pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) de l'association vénétoclax/azacitidine comparativement à l'azacitidine seule, à la cytarabine à faible dose et aux meilleurs soins de soutien, pour le traitement de première intention de la LMA chez les patients

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

âgés de 75 ans ou plus ou qui ne sont pas de bons candidats à une CT d'induction intensive. Cette analyse :

- se base sur un modèle de survie cloisonnée en trois états de santé, soit la survie sans progression de la maladie, la survie après la progression de la maladie et le décès. Chez les patients dont la maladie n'aura pas progressé au terme des cinq premières années de traitement, et qui présentent une RC ou une RCi, la guérison est supposée;
- porte sur un horizon temporel à vie (25 ans);
- s'appuie principalement sur les données d'efficacité et d'innocuité de l'étude VIALE-A pour la comparaison avec l'azacitidine. Pour celle avec la cytarabine à faible dose et les meilleurs soins de soutien, les données proviennent de comparaisons indirectes, lesquelles se basent principalement sur VIALE-C ainsi que sur la publication de Dombret. Les données de SG et de survie sans progression (SSP) sont extrapolées sur l'horizon temporel au moyen de distributions paramétriques;
- retient des valeurs d'utilité liées aux états de santé, estimées à partir des données collectées au moyen du questionnaire EQ-5D à 5 niveaux administré aux patients des études VIALE-A et VIALE-C. Ces valeurs ont été ajustées selon les préférences canadiennes et, afin de tenir compte de la corrélation entre les mesures répétées des patients, pour certains effets indésirables. De plus, des décréments d'utilité en lien avec la GCSH et la survenue des effets indésirables ont été appliqués, décréments provenant de la documentation scientifique;
- est réalisée selon la perspective sociétale, dans laquelle sont inclus les coûts d'acquisition des médicaments et de leur administration, du suivi médical, des hospitalisations, des transfusions sanguines, de la prise en charge des effets indésirables, de la GCSH, des traitements subséquents, des soins de fin de vie ainsi que ceux en lien avec les pertes de productivité des patients.

Selon le fabricant, le RCUI de l'association vénétoclax/azacitidine comparativement à l'azacitidine est estimé à ■ \$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné). Selon les analyses de sensibilité déterministes univariées effectuées, celui-ci pourrait varier de ■ à ■ \$/QALY gagné. Selon une approche probabiliste, son RCUI est estimé en moyenne à ■ \$/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 50 000 et 100 000 \$/QALY gagné est respectivement de ■ et ■ %. Puisque l'azacitidine est le traitement le plus fréquemment administré au Québec pour cette population, cette comparaison est jugée par l'INESSS comme étant celle ayant le plus d'intérêt; c'est pourquoi seuls ces résultats sont présentés.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Il a toutefois relevé des éléments susceptibles d'affecter l'estimation du RCUI et il a apporté quelques modifications. Les suivantes ont celles qui ont le plus d'effet :

- Extrapolation des données : Le fabricant estime que les distributions paramétriques log-normale et Gompertz constituent respectivement les meilleures extrapolations des données de SG et de SSP de l'association vénétoclax/azacitidine. Selon les experts consultés par l'INESSS, bien que ces distributions reproduisent bien les données à court terme observées dans l'étude VIALE-A, elles génèrent des résultats trop optimistes à long terme. De fait, elles suggèrent que la maladie n'aurait pas progressé chez ■ % des patients après 10 ans et que ■ % des patients seraient encore en vie. Ainsi, la distribution Weibull a plutôt été retenue, laquelle assure une bonne correspondance et une meilleure plausibilité clinique à long terme pour l'association, qui se caractérise par des valeurs environnant 5 % à 10 ans.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

- Horizon temporel : Celui à vie, retenu par le fabricant, est jugé trop long au regard du pronostic de la maladie et de la durée du suivi médian de VIALE-A. Un horizon de cinq ans serait plus adéquat, d'autant plus que la majorité des événements cliniques modélisés ont lieu au cours de cette période. Toutefois, la prise en compte des patients moins âgés, mais avec des comorbidités, admissibles au traitement par l'association vénétoclax/azacitidine et dont la survie serait plus longue amènerait à examiner un horizon temporel plus long. Considérant l'avantage de l'association vénétoclax/azacitidine en termes d'efficacité, un horizon de 10 ans pourrait être préférable. Cette durée a par ailleurs été considérée par le *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE 2016) dans l'évaluation de l'azacitidine pour le traitement de la LMA chez les patients au taux de blastes supérieur à 30 %. Ainsi, l'INESSS retient un horizon de 10 ans dans son scénario de base.
- Coûts en ressources : Pour estimer les coûts en médicament, le fabricant a considéré dans ses analyses les durées médianes de traitement. En supposant une guérison des patients après cinq ans sans progression de la maladie, ces durées ont été extrapolées sur toute la durée du modèle. L'INESSS retient plutôt les valeurs moyennes des durées observées dans l'étude VIALE-A. Par ailleurs, d'autres ajustements concernant les coûts ont été faits, entre autres, relativement aux hospitalisations, aux traitements subséquents (avec l'ajout du giltéritinib) et aux coûts des culots sanguins. Les coûts du fabricant proviennent de l'Institut canadien d'information sur la santé (ICIS), des bases de données ontariennes et de l'étude de Lagerquist (2017). L'INESSS a revu ces coûts en se basant plutôt sur les données d'Héma-Québec et des données de ses évaluations antérieures, lesquelles sont toujours jugées adéquates.
- Fréquence des transfusions : Le fabricant, en s'appuyant sur l'avis d'experts, estime un nombre moyen par cycle de transfusions de globules rouges et de plaquettes. Il s'établit à 0,75 et 2,3 transfusions, pour les patients ne présentant pas de RC ou de RCi et pour ceux en progression de la maladie, respectivement; ceux présentant une RC ou une RCi n'auraient pas recours aux transfusions. Selon les experts consultés par l'INESSS, ces valeurs seraient sous-estimées, aussi bien pour les patients sans RC ou RCi, en progression de la maladie, que pour ceux présentant une RC ou RCi. En effet, les traitements étant hautement cytopéniants, les patients avec RCi peuvent aussi avoir recours aux transfusions. Toutefois, les fréquences varient selon le degré de cytopénies liées à la LMA et à la thérapie. En l'absence de meilleures données, l'INESSS retient dans son scénario de base la fréquence des transfusions retenue par le NICE pour les patients recevant l'azacitidine lors de l'évaluation de cette dernière pour la LMA (NICE 2016). Ces données sont en concordance avec l'avis d'experts consultés.
- Rémission à long terme : Dans son scénario de base, le fabricant assume que les patients présentant une RC ou une RCi n'ayant pas progressé après cinq ans sont présumés guéris et ont un risque de décès de toute cause similaire à celui de la population générale canadienne. Cependant, les études de Tallman (2005), Yanada (2007) et Gardin (2013) relèvent le fait que cette hypothèse serait incertaine chez les patients âgés d'au moins 50 ans, la guérison étant plutôt associée à la GCSH. Les experts consultés abondent également dans ce sens en soulignant que cela est possible chez les patients traités par la CT d'induction intensive suivie de la consolidation. Mais ce contexte-ci étant différent, il serait prématuré de retenir cette considération, en l'absence de données à long terme l'appuyant.
- Valeurs d'utilité : Celles considérées par le fabricant ont été jugées élevées par l'INESSS. En effet, bien qu'elles proviennent des études cliniques VIALE-A et VIALE-C conduites sur des patients aux prises avec une LMA stable, elles sont supérieures à celles de la population générale canadienne

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

du même âge. Aussi la méthodologie du fabricant par rapport à l'ajustement pour certains effets indésirables ne peut-elle être validée. Par conséquent, l'INESSS retient pour son scénario de base les valeurs d'utilité non ajustées provenant de ces études cliniques. En analyses de sensibilité, il utilise d'une part, les valeurs de Proskovsky (2014), qui ont été également retenues par NICE dans l'évaluation de l'azacitidine et, d'autre part, celles ajustées du fabricant (6b).

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant le vénétoclax en association avec l'azacitidine à l'azacitidine seule pour le traitement de première intention de la leucémie myéloïde aigüe chez les patients âgés de 75 ans ou plus ou qui ne sont pas de bons candidats à une chimiothérapie d'induction intensive

Perspective sociétale	Δ AVG	Δ QALY	Δ Coût (\$)	RCUI (\$/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIO DU FABRICANT				
INESSS				
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES ^a				
1. Extrapolation des données	1,08	0,85	92 792	108 771
2. Horizon temporel				
a. 10 ans	1,53	1,20	98 495	82 186
b. 5 ans	0,85	0,68	89 973	133 017
3. Coûts en ressources	2,11	1,65	118 051	71 465
4. Fréquence des transfusions	2,11	1,65	131 245	79 454
5. Rémission à long terme	2,12	1,66	106 640	64 433
6. Valeurs d'utilité				
a. Valeurs non ajustées (VIALE-A et VIALE-C)	2,11	1,56	103 706	66 357
b. Valeurs de Proskovsky (2014)	2,11	1,51	103 706	68 861
SCÉNARIO DE BASE				
1+2a+3+4+5+6a	0,96	0,71	113 258	160 159 ^b
BORNE INFÉRIEURE				
1+2a+3+4	0,96	0,75	101 206	134 320
BORNE SUPÉRIEURE				
1+2a+3+4+5+6b	0,96	0,68	113 258	166 166
ANALYSES DE SENSIBILITÉ PROBABILISTES	La probabilité est de 0 % que le RCUI soit \leq 100 000 \$/QALY gagné.			

Δ AVG : Différence d'années de vie gagnées; Δ Coût : Différence de coût; Δ QALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; MSSS : Ministère de la Santé et des Services sociaux; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental.

a D'autres modifications, de moindre importance, ont été apportées au scénario de base du fabricant.

b Le RCUI selon la perspective du MSSS est de 172 074 \$/QALY gagné.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le RCUI le plus vraisemblable est de 160 159 \$/QALY gagné. Selon les analyses de sensibilité effectuées, il varie de 134 320 à 166 166 \$/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 100 000 \$/QALY gagné est nulle.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

Les produits sanguins représentent un bien précieux que nous avons le devoir d'utiliser à bon escient. Quoique cette ressource soit renouvelable, elle est dépendante des dons de sang. Sa rareté implique une utilisation diligente. La rareté ne touche pas que les constituants du sang. Les ressources humaines et matérielles sont également limitées. En effet, la réalisation des tests de compatibilité, le temps consacré à localiser le sang et l'administration des transfusions impliquent du personnel spécialisé. La réduction du recours aux transfusions permettrait de réduire la charge de travail du personnel et les espaces nécessaires à l'administration du traitement ainsi qu'une économie de temps pour le personnel des centres hospitaliers. Ainsi, l'efficacité de l'association vénétoclax/azacitidine à accroître l'indépendance transfusionnelle appuie l'importance et la pertinence clinique accordées à la réduction de chaque élément du sang transfusé.

Notons toutefois que l'ajout du vénétoclax à l'azacitidine nécessitera davantage de ressources humaines et hospitalières, principalement en début de traitement. En effet, en raison du risque accru de syndrome de lyse tumorale, la fréquence des suivis par les cliniciens est augmentée. De plus, l'ajout du vénétoclax augmente la fréquence d'effets indésirables tels que les neutropénies fébriles et les infections sévères qui nécessitent davantage d'hospitalisations. L'INESSS ne prévoit toutefois pas de dépassement des capacités humaines ou hospitalières.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement du vénétoclax, en association avec l'azacitidine, pour le traitement de première intention de la LMA chez les patients qui sont âgés de 75 ans ou plus ou qui ne sont pas de bons candidats à une CT d'induction intensive. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Incidence de la leucémie myéloïde aigüe au Québec	3,9 : 100 000 personnes	3,9 : 100 000 personnes
Proportion de patients non admissibles à la chimiothérapie d'induction intensive, en raison d'un âge avancé ou de la présence de comorbidités	■ %	50 %
Proportion de patients âgés de moins de 65 ans	■ %	s. o.
Proportion de patients couverts par le régime public d'assurance médicaments	Moins de 65 ans : ■ % 65 ans ou plus : ■ %	s. o.
Parmi les patients non admissibles à une chimiothérapie d'induction intensive, proportion de ceux recevant une chimiothérapie de faible intensité	■ %	<u>Avant l'inscription de Ven-Aza</u> 50,0 % <u>Après l'inscription de Ven-Aza</u> 62,5 %
Nombre de patients admissibles au traitement (sur 3 ans)	■, ■ et ■	<u>Avant l'inscription de Ven-Aza</u> 85, 86 et 86

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

		<u>Après l'inscription de Ven-Aza</u> 106, 107 et 107
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché de l'association Ven-Aza (sur 3 ans)	■, ■ et ■ %	56, 60 et 64 %
Provenance de ses parts de marché (sur 3 ans)		
Azacitidine	■, ■ et ■ %	64, 67 et 69 %
Meilleurs soins de soutien	■	36, 33 et 31 %
Intégration progressive des patients dans l'analyse	Non	Oui
FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS		
Coût moyen de traitement par patient		
Ven-Aza	■ \$	112 713 \$ ^a
Azacitidine	■ \$	14 754 \$

s. o. : Sans objet; Ven-Aza : Vénétoclax/azacitidine.

a Le coût moyen de traitement par patient du vénétoclax et de l'azacitidine est respectivement de 87 443 \$ et 25 270 \$.

Selon le fabricant, le traitement de ■ patients entraînerait un impact budgétaire net sur trois ans de ■ \$ sur le budget des établissements de santé.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Cela s'explique notamment par le fait que les sources de données épidémiologiques sont jugées pertinentes. Il a toutefois apporté des modifications à un ensemble de valeurs et celles présentées plus bas ont le plus d'effet sur les résultats :

- Parmi les patients non admissibles à une CT d'induction intensive, proportion de ceux recevant un traitement de CT de faible intensité : Le fabricant a considéré qu'il s'agirait de ■ des patients. Or, selon ce qui est actuellement observé en pratique, notamment chez les plus âgés, certains patients ne seraient pas nécessairement aiguillés vers un tel traitement ou le refuseraient, en raison de la balance des bénéfices et des risques pouvant leur être défavorable, et opteraient plutôt pour les meilleurs soins de soutien. Ainsi, cette proportion a été revue par l'INESSS, pour s'établir à 50 %. Par ailleurs, les experts prévoient une expansion du marché à la suite de l'inscription de l'association vénétoclax/azacitidine. En effet, certains patients pourraient opter pour cette association médicamenteuse plutôt que les meilleurs soins de soutien, car elle permet un gain de survie plus important que les autres traitements disponibles. C'est pourquoi la proportion est augmentée par rapport à la situation actuelle, pour atteindre 62,5 %.
- Parts de marché de l'association : Selon l'analyse du fabricant, l'association vénétoclax/azacitidine s'approprierait jusqu'à ■ % du marché au terme des trois années suivant son inscription. De l'avis des experts consultés par l'INESSS, l'incorporation du produit dans la pratique devrait se faire de manière plus rapide, considérant les données cliniques prometteuses de l'association et le fait que l'association est déjà parfois une option offerte à certains patients, après approbation de comités de convenance des centres hospitaliers. Ces modifications augmentent le nombre attendu de patients traités par l'association.
- Coût moyen de traitement : Le fabricant l'estime à partir des durées moyennes de traitement observées au sein de l'étude VIALE-A. L'INESSS l'évalue plutôt à l'aide de la durée moyenne sur trois ans du temps en traitement, dérivée du modèle pharmacoéconomique. De plus, le fabricant estime le coût de l'azacitidine à partir de la base de données Delta PA d'IQVIA^{MC}, alors que l'INESSS retient plutôt le prix des contrats du Centre d'acquisitions gouvernementales pour les

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

établissements de santé de la région de Montréal, dont le site a été consulté le 18 mai 2021. Ces modifications diminuent l'impact budgétaire.

Impacts budgétaires de l'ajout d'une indication reconnue à Venclexta^{MC}, en association avec l'azacitidine, sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement de première intention de la leucémie myéloïde aigüe chez les patients âgés de 75 ans ou plus ou qui ne sont pas de bons candidats à une chimiothérapie intensive (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements	2 955 812 \$	5 649 880 \$	6 512 198 \$	15 117 890 \$ ^a
Nombre de personnes	59	93	103	191 ^b
IMPACT NET				
Établissements	2 608 495 \$	5 074 565 \$	5 849 233 \$	13 532 293 \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles ^c			10 312 074 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés ^d			16 750 546 \$

- a L'impact budgétaire brut de l'ajout d'une indication reconnue au vénétoclax uniquement s'élève à 11 725 166 \$ sur 3 ans.
b Le nombre total de personnes est basé sur l'hypothèse selon laquelle certains patients poursuivent leur traitement d'une année à l'autre.
c Les estimations sont réalisées sans tenir compte d'une expansion de marché après l'inscription de l'association vénétoclax/azacitidine (proportion établie à 50 % au lieu de 62,5 %).
d Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation de l'expansion de marché (proportion établie à 75 % au lieu de 62,5 %).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts d'environ 13,5 M\$ pourraient s'ajouter au budget des établissements de santé dans les trois premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue au vénétoclax. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle, en moyenne, 85 patients seraient traités à chacune des années, et qu'au terme des 3 premières années, 191 patients auraient reçu l'association vénétoclax/azacitidine.

Coût d'opportunité lié à l'inscription et exemples économiques

L'ajout d'une indication reconnue au vénétoclax en association avec l'azacitidine, dont le coût de traitement individuel est élevé, représente un coût d'opportunité annuel moyen pour le système de santé québécois estimé à 4,5 M\$ pour le traitement de 85 personnes. Afin de mettre en perspective ces coûts et ce qu'ils représentent, voici quelques exemples comparatifs de coûts en soins de santé. Dans un contexte de ressources limitées, ce coût d'opportunité pourrait représenter des sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer afin de permettre l'ajout d'une indication reconnue à ce médicament. Les établissements ont l'obligation d'atteindre l'équilibre budgétaire. L'inscription de nouveaux médicaments ou l'ajout de nouvelles indications sur la *Liste des médicaments – Établissements* leur impose un fardeau économique qui devient de plus en plus difficile à gérer.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

Coût d'opportunité lié à l'ajout d'une indication à Venclexta^{MC} – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 4 510 765 \$

Comparaison		
Coûts en médicaments		
Traitement de patients atteints de leucémie myéloïde aigüe et non admissibles à une chimiothérapie d'induction intensive	53 068 \$ en coût additionnel moyen par patient	85 personnes
Coûts en soins de santé		
Équivalent en nombre d'heures de soins infirmiers à domicile	83 \$/heure	54 347 heures
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	74 736 \$/place	60 places
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	75 000 \$/lit	60 lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	241 \$/jour	18 717 jours

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'ajouter une indication reconnue au vénétoclax sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement de la leucémie myéloïde aigüe (LMA), en association avec l'azacitidine, chez les patients n'ayant jamais reçu de traitement auparavant et qui sont inadmissibles à une chimiothérapie d'induction intensive.

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

Motifs de la position unanime

- L'association vénétoclax/azacitidine améliore de façon statistiquement et cliniquement significative la survie globale, le taux de rémission composite (qui inclut la rémission complète (RC) et la RC avec récupération hématologique incomplète) et l'indépendance transfusionnelle des patients par rapport à l'azacitidine seule.
- Les membres sont majoritairement d'avis que les bienfaits observés dans l'étude VIALE-A peuvent être extrapolés aux patients dont la LMA est caractérisée par un risque cytogénétique favorable, mais pas aux patients ayant été exposés préalablement à des agents hypométhylants.
- Cette combinaison est associée à une toxicité plus importante que celle de l'azacitidine seule, mais elle est acceptable. L'ajout du vénétoclax à l'azacitidine ne semble pas altérer la qualité de vie des patients.
- Le vénétoclax, en association avec l'azacitidine, constitue une option thérapeutique supplémentaire pour le traitement de la LMA chez les patients inadmissibles à une chimiothérapie d'induction intensive et comblerait un besoin de santé important.
- Les bienfaits de 0,71 QALY observés avec l'ajout du vénétoclax à l'azacitidine ne peuvent justifier les coûts supplémentaires d'environ 113 000 \$. Avec un ratio coût-utilité

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

incrémental de 160 000 \$/QALY gagné, lequel est jugé élevé, une réduction de son prix serait de mise afin d'améliorer l'efficacité de cette association.

- Son usage engendrerait des coûts de l'ordre de 13,5 M\$ sur le budget des établissements de santé au cours des 3 premières années, et ce, pour le traitement de 191 patients.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement du vénétoclax pour le traitement de la LMA, en association avec l'azacitidine, constituerait une décision responsable, juste et équitable si son utilisation était encadrée par une indication reconnue et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- À partir des présentes analyses, chaque réduction de 1 % du prix du vénétoclax diminue le RCUI de 841 \$/QALY gagné et l'impact budgétaire net sur trois ans de 117 252 \$.
- Le giltéritinib (Xospata^{MC}) a été récemment inscrit sur la *Liste des médicaments* pour le traitement de la LMA récidivante ou réfractaire avec une mutation du gène *FLT3*, en date du 27 mai 2021. Étant un traitement subséquent, l'ajout d'une indication reconnue à l'association vénétoclax/azacitidine aura pour effet de réduire l'impact budgétaire qui avait été estimé lors de son évaluation. En effet, puisque davantage de patients ont une réponse et que celle-ci dure plus longtemps que le traitement actuellement utilisé en pratique, il est attendu que moins de patients recevront un traitement subséquent tel que le Xospata^{MC}. Cependant, il est estimé que le nombre de patients touchés ainsi que la réduction des estimations budgétaires seront marginaux.

Vidaza^{MC} et versions génériques

Dans le cadre des présents travaux, l'INESSS s'est interrogé sur la pertinence d'ajouter une indication à l'azacitidine, en association avec le vénétoclax, pour le traitement de première intention de la LMA chez les personnes non admissibles à une chimiothérapie d'induction intensive. Il a plutôt opté pour une recommandation de retrait du critère d'utilisation actuel sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour les raisons suivantes :

- L'utilisation actuelle du médicament dans les milieux de pratique représente un standard de soin, même si elle dépasse les indications reconnues par l'INESSS et, dans une moindre mesure, celles reconnues par Santé Canada. Les indications de paiement n'ont pas suivi l'évolution des connaissances, puisque les données probantes n'ont pas été évaluées par l'INESSS ni par Santé Canada;
- Le retrait du critère de l'azacitidine réduirait les risques de disparité entre les pratiques cliniques et administratives des différents centres hospitaliers;
- L'efficacité de l'azacitidine, par rapport à celle qui est attendue en pratique clinique, ne serait pas modifiée;
- Au vu de son utilisation actuelle, le retrait du critère devrait avoir une incidence budgétaire minimale pour les établissements de santé;
- Aucun risque de mauvais usage n'est attendu et la restriction de l'usage de ce médicament par des critères spécifiques n'est plus justifiée.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Apel A, Moshe Y, Ofran Y, et coll.** Venetoclax combinations induce high response rates in newly diagnosed acute myeloid leukemia patients ineligible for intensive chemotherapy in routine practice. *Am J Hematol* 2021; [En ligne. Article publié le 9 avril 2021] DOI: 10.1002/ajh.26190.
- **Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et coll.** The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127(20):2391-405.
- **Arslan S, Zhang J, Dhakal P, et coll.** Outcomes of therapy with venetoclax combined with a hypomethylating agent in favorable-risk Acute Myeloid Leukemia. *Am J Hematol* 2021;96(3):E59-63.
- **Ball B, Komrokji RS, Adès L, et coll.** Evaluation of induction chemotherapies after hypomethylating agent failure in myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia. *Blood Adv* 2018;2(16):2063-71.
- **Brenner DR, Weir HK, Demers AA, et coll.** Projected estimates of cancer in Canada in 2020. *CMAJ* 2020;192(9):E199-E205.
- **Burnett AK, Milligan D, Prentice AG, et coll.** A comparison of low-dose cytarabine and hydroxyurea with or without all-trans retinoic acid for acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome in patients not considered fit for intensive treatment. *Cancer* 2007;109(6):1114-24.
- **Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, et coll.** Revised recommendations of the International Working Group for diagnosis, standardization of response criteria, treatment outcomes, and reporting standards for therapeutic trials in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2003;21(24):4642-9.
- **Comité consultatif de la Société canadienne du cancer.** Statistiques canadiennes sur le cancer 2019. Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer; 2019. cancer.ca/Statistiques-cancer-Canada-2019-FR
- **Cortes JE, Heidel FH, Hellmann A, et coll.** Randomized comparison of low dose cytarabine with or without glasdegib in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 2019;33:379-89
- **De Kouchkovsky I, Abdul-Hay M.** Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update. *Blood Cancer J* 2016;6(7):e441.
- **DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, et coll.** Azacitidine and venetoclax in previously untreated acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2020;383(7):619-29.
- **Dombret H, Seymour JF, Butrym A, et coll.** International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. *Blood* 2015;126(3):291-9.
- **Donnellan W, Xu T, Ma E, et coll.** Use of venetoclax (VEN) and hypomethylating agents (HMA) in newly diagnosed Acute Myeloid Leukemia (AML) in the United States (US) – Real world (RW) response, treatment duration, dose and schedule modifications. Abrégé 1906 présenté au congrès de l'American Society of Hematology (ASH) 2020;5 au 8 décembre.
- **Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et coll.** New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-47.
- **Feld J, Tremblay D, Dougherty M, et coll.** Safety and efficacy: clinical experience of venetoclax in combination with hypomethylating agents in both newly diagnosed and relapsed/refractory advanced myeloid malignancies. *HemaSphere* 2021;5:4(e549).
- **Gardin C, Chevret S, Pautas C, et coll.** Superior long-term outcome with idarubicin compared with high-dose daunorubicin in patients with acute myeloid leukemia age 50 years and older. *J Clin Oncol* 2013;31(3):321-7.
- **Heuser M, Ofran Y, Boissel N, et coll.** Acute myeloid leukaemia in adults patients: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020;31(6):697-712.
- **Konopleva M, Pollyea DA, Potluri J, et coll.** Efficacy and biological correlates of response in a phase II study of venetoclax monotherapy in patients with acute myelogenous leukemia. *Cancer Discov* 2016;6:1106-17.
- **Jeng MY, Dutta R, Tan IT.** Improved outcomes of octogenarians and nonagenarians with Acute Myeloid Leukemia in the era of novel therapies. *Am J Hematol* 2020;95(11):E305-8.
- **Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, et coll.** CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) liposome for injection versus conventional cytarabine plus daunorubicin in older patients with newly diagnosed secondary acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2018;36(26):2684-92.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

- **Morsia E, McCullough K, Joshi M, et coll.** Venetoclax and hypomethylating agents in acute myeloid leukemia: Mayo Clinic series on 86 patients. *Am J Hematol* 2020;95:1511-21.
- **National Cancer Institute (NCI).** SEER Cancer Stat Facts : Acute myeloid leukemia (AML). National Cancer Institute;2021. [En ligne. Page consultée le 4 juin 2021] Disponible à: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/amyl.html>
- **National Comprehensive Cancer Network.** NCCN Clinical practice guidelines in oncology –. 2021; Version 2.2021. Disponible à: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf
- **Norsworthy KJ, By K, Subramaniam S, et coll.** FDA approval summary: glasdegib for newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Clin Cancer Res* 2019;25(20):6021-5.
- **Pollyea DA, Amaya M, Strati P, et coll.** Venetoclax for AML: changing the treatment paradigm. *Blood Adv* 2019;3(24):4326-35.
- **Pollyea DA, Stahl M, Talati C, et coll.** Characteristics and outcomes of newly diagnosed acute myeloid leukemia patients receiving venetoclax combinations vs other therapies: results from the AML Real World Evidence (ARC) initiative. *Blood* 2020;136(S1):26-8.
- **Pratz KW, Panayiotidis P, Recher C, et coll.** Delays in time to deterioration of HRQoL observed in patients with acute myeloid leukemia receiving venetoclax in combination with azacytidine or in combination with low-dose cytarabine. Présentation au congrès de l'American Society of Hematology (ASH) 2020;5 au 8 décembre.
- **Saliba AN, John AJ, Kaufmann SH.** Resistance to venetoclax and hypomethylating agents in acute myeloid leukemia. *Cancer Drug Resist* 2021;4:125-42.
- **Sekeres MA, Guyatt G, Abel G, et coll.** American Society of hematology 2020 guidelines for treating newly diagnosed acute myeloid leukemia in older adults. *Blood Adv* 2020;4(15):3528-49.
- **Showel MM, Levis M.** Advances in treating acute myeloid leukemia. *F1000Prime Rep* 2014;6(96):1-9.
- **Shysh AC, Nguyen LT, Guo M, et coll.** The incidence of acute myeloid leukemia in Calgary, Alberta, Canada: a retrospective cohort study. *BCM Public Health* 2017;18(1):94.
- **Statistique Canada.** Tableau 13-10-0111-01 Nombre et taux de nouveaux cas de cancer primitif, selon le type de cancer, le groupe d'âge et le sexe. [En ligne. Page consultée le 30 juin 2020] <https://www150.statcan.gc.ca/t1/tbl1/fr/tv.action?pid=1310011101>
- **The National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Single technology appraisal. Azacitidine for treating acute myeloid leukaemia with more than 30% bone marrow blasts. 2016. Disponible à: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta399/documents/committee-papers>
- **Tallman MS, Gary Gilliland D, Rowe JM.** Drug therapy for acute myeloid leukemia. *Blood* 2005;106(4):1154–63.
- **Wei AH, Montesinos P, Ivanov V, et coll.** Venetoclax plus LDAC for newly diagnosed AML ineligible for intensive chemotherapy : a phase 3 randomized placebo-controlled trial. *Blood* 2020;135(24):2137-45.
- **Yanada M, Garcia-Manero G, Borthakur G, et coll.** Potential cure of acute myeloid leukemia. Analysis of 1069 consecutive patients in first complete remission. *Cancer* 2007;110(12):2756-60.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, seules les plus pertinentes sont présentées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).