

VENCLEXTA^{MC} ET CYTARABINE

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

Refus d'inscription

RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas ajouter une indication reconnue à Venclexta^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements* en association avec la cytarabine à faible dose (*low-dose ara-C*, LDAC), pour le traitement de la leucémie myéloïde aigüe (LMA) chez les patients nouvellement diagnostiqués qui sont inadmissibles à une chimiothérapie d'induction intensive, car la valeur thérapeutique n'est pas reconnue.

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 leucémies. La protéine BCL-2 est

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).

surexprimée dans les cellules leucémiques. Cela contribue à la survie des cellules tumorales et est associé à une résistance à la chimiothérapie. Le vénétoclax, en se liant directement à la protéine BCL-2, contribue à rétablir le processus d'apoptose. Il est administré par voie orale en continu.

La cytarabine est un antimétabolite analogue nucléosidique de la cytosine. En prenant la place des nucléosides naturels, elle bloque la réplication de l'ADN. Dans le contexte de la présente évaluation, ce médicament est administré à une faible dose, par voie sous-cutanée. Ce médicament est préparé par la pharmacie de l'hôpital et habituellement administré à domicile, par le patient lui-même, un proche aidant ou une infirmière du CLSC.

Le vénétoclax est indiqué en association avec la cytarabine à faible dose « 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} en association avec la LDAC 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 du vénétoclax et de l'azacitidine pour la même indication, soit le traitement de la LMA chez les patients inadmissibles à une chimiothérapie d'induction intensive.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

La Société canadienne du cancer estime que 1 540 nouveaux cas de leucémie ont été diagnostiqués au Québec en 2020 (6 900 au Canada) et que 810 décès ont été 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 et le premier type de leucémie aiguë 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 de cellules progénitrices hématopoïétiques dans la moelle osseuse. On y note une expansion clonale de cellules myéloïdes immatures, lesquelles peuvent circuler dans le sang périphérique et, rarement, atteindre d'autres organes. Un diagnostic de LMA est établi lorsque le taux de myéloblastes 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

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).

ces anomalies mène au diagnostic. La LMA se développe habituellement de manière soudaine et peut évoluer 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 (De Kouchkovsky 2016). 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, les antécédents de maladie hématologique ainsi que par les caractéristiques cliniques des patients. Des anomalies cytogénétiques et moléculaires sont aussi reconnues, maintenant, comme prédictives du pronostic clinique (De Kouchkovsky, Arber).

Une chimiothérapie 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 peut s'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 chimiothérapie d'induction intensive en raison des effets indésirables potentiels non négligeables. Dans ce cas, les cliniciens peuvent offrir aux patients en premier lieu un traitement en protocole de recherche si cela est possible. L'azacitidine est le traitement de faible intensité le plus couramment utilisé. Bien que l'indication reconnue de ce médicament sur la *Liste des médicaments – Établissements* soit restreinte à une LMA avec changements apparentés à une myélodysplasie si le taux de blastes est inférieur ou égal à 30 %, il est généralement utilisé en clinique indépendamment du pourcentage de blastes. La LDAC est une alternative à l'azacitidine, mais le pourcentage de réponse complète est jugé inférieur par les cliniciens. L'azacitidine et la LDAC ont montré un avantage sur la survie globale comparativement aux meilleurs soins de soutien (Lancet 2018) et une survie globale non différente entre eux. Les taux de rémission hématologique complète dans plusieurs essais cliniques se situent entre 8 à 20 % et la survie médiane globale varie de 3 à 10 mois (Norsworthy 2019). L'association vénétoclax/azacitidine, traitement d'intensité intermédiaire, est une option offerte à certains patients, après approbation de comités de convenance des centres hospitaliers. Finalement, certains patients seront dirigés vers les meilleurs soins de soutien, y compris des transfusions sanguines et de l'hydroxyurée, 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. Il est à noter que l'âge seul ne permet pas de statuer sur le type de traitement le plus approprié. En effet, la condition générale des patients varie grandement dans une même catégorie d'âge. Peu d'options thérapeutiques s'offrent aux patients inadmissibles à un traitement intensif, lesquels représentent une proportion très importante de la population atteinte de cette maladie et chez qui le pronostic est généralement sombre. La survie globale à cinq ans se situait autour de 21 % dans l'ensemble de la population affectée entre 2010 et 2017, mais elle n'était que de 4 % chez les sujets âgés de 70 ans ou plus pendant la même période (Sasaki 2021).

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 traitements de faible intensité comme l'azacitidine et la LDAC sont à visée palliative. Bien qu'ils soient généralement bien tolérés, certains patients ne pourront pas les recevoir ou jugeront que les bénéfices potentiels sont insuffisants pour surpasser les inconvénients qu'ils engendrent, notamment les déplacements à l'hôpital pour recevoir les injections, et les effets indésirables. L'objectif de ceux-ci est de ralentir la progression de la maladie et d'en améliorer les symptômes, entre autres en diminuant les besoins transfusionnels et la fréquence des infections. Néanmoins, ces traitements sont associés à une efficacité très limitée, notamment un taux de réponse complète allant de très faible à modéré et une survie médiane globale de quelques mois seulement.

Ainsi, il existe actuellement un réel besoin de traitements novateurs chez les patients inaptes à recevoir une chimiothérapie intensive. Il existe également un besoin de santé pour des traitements d'intensité intermédiaire chez les patients âgés de 60 à 70 ans, solution mitoyenne entre les traitements intensifs à visée curative et ceux de faible intensité à visée palliative. Ces nouveaux traitements devraient améliorer la survie, procurer un meilleur taux de réponse, 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 que par une amélioration de la qualité de vie et du bien-être du patient.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude pivot VIALE-C (Wei 2020a), complétée par des données à plus long terme (Wei 2020b et données non publiées) et des données de qualité de vie (Pratz 2020), est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Il en est de même pour l'étude de phase Ib/II M14-387 (Wei 2019 et Wei 2020c). Finalement, l'INESSS a apprécié une comparaison indirecte non publiée.

Étude VIALE-C

Il s'agit d'un essai de phase III multicentrique, à double insu et à répartition aléatoire (2:1). Il vise à comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association vénétoclax/LDAC à celles de l'association placebo/LDAC, chez les personnes atteintes de LMA et n'ayant jamais été traitées. Un total de 211 adultes ont été inclus, tous étant considérés comme inaptes à recevoir un traitement intensif, en raison de leur âge (≥ 75 ans) ou de certains critères définis, notamment un statut de performance insuffisant ou la présence de comorbidités importantes. Les patients avec une LMA caractérisée par une cytogénétique favorable et ceux ayant une LMA secondaire à un syndrome myélodysplasique et ayant été traités ou non avec un agent hypométhylant pouvaient être inclus. Parmi les critères d'exclusion, on comptait entre autres l'exposition antérieure au vénétoclax ou à la cytarabine, un antécédent de néoplasie myéloproliférative et la leucémie promyélocytaire. Une stratification a été réalisée selon le type de LMA (*de novo* ou secondaire), l'âge (18 à 74 ans ou 75 ans ou plus) et la région géographique.

Le traitement était administré par cycles de 28 jours. Tous les sujets recevaient la LDAC à la dose de 20 mg/m² une fois par jour par voie sous-cutanée, des jours 1 à 10 de chaque cycle. À ce médicament s'ajoutait le vénétoclax ou un placebo, administré une fois par jour en continu. La dose de vénétoclax était augmentée graduellement durant l'instauration du traitement, soit 100 mg au jour 1, 200 mg au jour 2, 400 mg au jour 3 et 600 mg à partir du jour 4. Une hospitalisation était requise dans les premiers jours suivant l'amorce du traitement afin de détecter rapidement l'apparition d'un syndrome de lyse tumorale. Le traitement était administré jusqu'à la progression de la maladie ou une toxicité

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).

inacceptable. Il n'était pas prévu au protocole de poursuivre l'un ou l'autre des médicaments en monothérapie, notamment en cas d'intolérance ou de toxicité.

Le paramètre d'évaluation principal est la survie globale. Selon un rapport des risques instantanés (RRI) anticipé de 0,545, 210 sujets étaient nécessaires pour obtenir une puissance de 90 % avec une erreur alpha bilatérale de 0,05. L'analyse primaire de la survie était planifiée après la survenue de 133 événements, nombre qui a été atteint après une durée médiane de suivi de 12 mois. Les auteurs ont également procédé à deux analyses *post hoc* non planifiées, 6 et 12 mois après l'analyse primaire. Une analyse hiérarchisée des paramètres secondaires était prévue dans l'éventualité où le paramètre principal était statistiquement significatif. Les principaux résultats des analyses planifiées et non planifiées sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude VIALE-C (Wei 2020a, données non publiées)

Paramètre d'efficacité	Vénétoclax/LDAC (n = 143)	Placebo/LDAC (n = 68)	RRI (IC95 %) Valeur p
ANALYSE PRIMAIRE EFFECTUÉE APRÈS UN SUIVI MÉDIAN DE 12,0 MOIS			
Survie médiane globale	7,2 mois	4,1 mois	0,75 (0,52 à 1,07) p = 0,11 ^a
RC ^{b,c}	27 %	7 %	p < 0,001 ^d
RC + RCi ^{c,e}	48 %	13 %	p < 0,001 ^d
Indépendance aux transfusions de globules rouges ou de plaquettes ^{c,f}	37 %	16 %	p = 0,002 ^d
ANALYSE POST HOC EFFECTUÉE APRÈS UN SUIVI SUPPLÉMENTAIRE DE 6 MOIS APRÈS L'ANALYSE PRIMAIRE			
Survie médiane globale	8,4 mois	4,1 mois	0,70 (0,50 à 0,98) p = 0,04 ^g
ANALYSE POST HOC EFFECTUÉE APRÈS UN SUIVI SUPPLÉMENTAIRE DE 12 MOIS APRÈS L'ANALYSE PRIMAIRE			
Survie médiane globale	■ mois	■ mois	■ (■ à ■) p = ■ ^g

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; LDAC : Cytarabine à faible dose (*low-dose ara-C*); LMA : Leucémie myéloïde aigüe; RC : Réponse complète; RCi : Réponse complète avec récupération hématologique incomplète; RRI : Rapport des risques instantanés.

- a Résultat stratifié selon le type de LMA et l'âge, documentés dans le système interactif de réponse vocale (IVRS) ou par le Web (IWRS). Résultat non statistiquement significatif selon le seuil prédéfini unilatéral de 0,022, calculé selon la méthode de Lan-DeMets O'Brien-Fleming.
- b Définie selon les critères modifiés de l'International Working Group (IWG, Cheson 2003), soit par l'absence de signes morphologiques de LMA, des neutrophiles $\geq 1,0 \times 10^9/l$, des plaquettes $\geq 100 \times 10^9/l$, une indépendance aux transfusions de culots, des blastes dans la moelle osseuse $< 5 \%$, l'absence de blastes dans le sang ou de blastes avec bâtonnets d'Auer et l'absence de maladie extramédullaire. Les résultats sont rapportés selon l'évaluation par les investigateurs.
- c Ce résultat est exprimé en pourcentage de patients.
- d L'analyse statistique est exploratoire en raison de l'absence de contrôle de l'erreur alpha des paramètres secondaires, le paramètre principal étant statistiquement non significatif.
- e La RCi inclut tous les critères de réponse complète, sauf pour celui des neutrophiles ($< 1,0 \times 10^9/l$), des plaquettes ($< 100 \times 10^9/l$) ou de l'indépendance aux transfusions, qui n'est pas rencontré.
- f Définie par aucune transfusion de culots ou de plaquettes sur une période minimale de 56 jours consécutifs durant l'observation.
- g L'analyse statistique est exploratoire, car elle n'était pas prévue au plan statistique.

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

- Cette étude est d'une bonne qualité méthodologique, présente un devis adéquat (double insu, répartition à l'aveugle, groupe contrôle) et inclut un nombre suffisant de patients selon le plan statistique préétabli. À la suite d'un amendement au protocole, une fois l'analyse primaire des données réalisée, l'insu pouvait être levé. Le suivi subséquent des patients et les analyses *post hoc* peuvent donc être sujets à un biais des paramètres subjectifs, telle l'innocuité.
- La répartition aléatoire a été stratifiée selon le statut de LMA, l'âge et la région, ce qui est pertinent. Il existe quelques disparités entre les populations des deux groupes, notamment en ce qui concerne le profil cytogénétique et le type de LMA. Ces différences sont en défaveur du groupe vénétoclax/LDAC.
- Le paramètre d'évaluation principal est pertinent pour évaluer l'efficacité d'un nouveau traitement de la LMA. La survie globale peut cependant être affectée par les traitements ultérieurs, reçus par 44,1 % des patients du groupe placebo/LDAC et 23,1 % des patients du groupe vénétoclax/LDAC. Très peu de sujets du groupe placebo/LDAC (■ %) ont reçu du vénétoclax comme traitement subséquent et aucun n'a eu de greffe de cellules souches hématopoïétiques après le traitement à l'étude. Ces deux constats limitent l'impact potentiel des traitements subséquents dans l'évaluation de la survie globale.
- Le plan statistique est adéquat pour apprécier le paramètre principal. La séquence hiérarchisée utilisée pour réduire le risque d'inflation de l'erreur alpha sur les paramètres secondaires est appropriée
- La durée médiane du suivi de 12 mois est suffisante pour évaluer la réponse et l'indépendance transfusionnelle. Un suivi prolongé aurait tout de même permis de mieux apprécier l'effet du traitement sur la survie globale, notamment pour voir si un effet de plateau pourrait se dégager de la courbe de Kaplan-Meier du groupe vénétoclax/LDAC. Par ailleurs, il y a eu très peu de perdus de vue (moins de 1 %, tous dans le groupe vénétoclax/LDAC), ce qui est rassurant.
- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont exhaustifs. L'inadmissibilité à un traitement de chimiothérapie intensive est bien définie, ce qui est en faveur de la validité interne.

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

- Le comparateur utilisé dans l'étude est approprié et sa dose est similaire à celles utilisées en clinique et qui sont variables. Toutefois, il est rarement employé dans la pratique au Québec comme traitement de première intention, puisque les taux de réponse sont jugés plus faibles qu'avec l'azacitidine. Ainsi, une comparaison avec l'azacitidine aurait été plus appropriée pour la majorité des patients.
- Les patients exposés à un hypométylant étaient inclus, ce qui est en faveur de la validité externe, car ceux-ci sont plus susceptibles de recevoir la LDAC.
- Les caractéristiques de base des patients inclus sont suffisamment détaillées. Ceux-ci ont un âge médian de 76 ans, 56 % sont des hommes, 38 % ont une LMA secondaire et 51 % ont un indice fonctionnel selon l'ECOG de 0 ou 1. Il est à noter que 20 % des sujets de l'étude ont déjà été exposés à un agent hypométylant (principalement en raison d'un antécédent de syndrome myélodysplasique). La majorité des sujets (72 %) avaient des blastes à 30 % ou plus. La répartition du risque cytogénétique est la suivante : favorable (2 %), intermédiaire (63 %), défavorable (32 %) et inconnu (3 %). Les mutations *TP53*, *FLT3*, *IDH1/2* et *NPM1* étaient présentes chez respectivement 19, 18, 20 et 15 % des sujets pour lesquels cette information était disponible.

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).

- Globalement, la population est jugée représentative de celle inadmissible à une chimiothérapie d'induction intensive qui serait traitée au Québec à ce stade de la maladie.

Efficacité

Les résultats de l'analyse primaire suggèrent une différence de 3,1 mois pour la survie médiane globale en faveur de l'association vénétoclax/LDAC. Néanmoins, cette étude a échoué à démontrer une différence statistiquement significative sur ce paramètre en comparaison de la LDAC. Selon l'IC95 %, le résultat pourrait indiquer une ampleur d'effet différentielle allant d'importante à équivalente, ce qui ajoute à l'incertitude quant à l'effet attendu dans la population à traiter. Le RRI ponctuel obtenu étant supérieur à ce qui était escompté, il est plausible qu'un manque de puissance ait mené à ce résultat décevant. Une analyse multivariée non planifiée sur le plan statistique et réalisée en analyse de sensibilité semble montrer qu'en ajustant pour certains facteurs prédictifs, l'association vénétoclax/LDAC pourrait mener à une meilleure survie globale (RRI 0,67 [IC95 % 0,47 à 0,96], $p = 0,03$). Bien qu'elle permette de préciser l'estimé en retirant l'effet de certains autres facteurs confondants, celle-ci ne peut remplacer le résultat de l'analyse primaire en raison de sa réalisation non planifiée *a priori*. De plus, deux autres analyses ont été réalisées après la première date de fermeture de la base de données; les RRI et les IC95 % de celles-ci ressemblent à ceux de l'analyse principale, mais il y a une différence statistiquement significative. Les résultats de ces analyses subséquentes ne peuvent toutefois remplacer celui de l'analyse primaire, car elles n'ont été réalisées qu'une fois le résultat de l'analyse primaire connu. Par ailleurs, mentionnons que la médiane de survie globale de 4,1 mois obtenue dans le groupe placebo/LDAC a été jugée réaliste par les experts consultés selon la littérature disponible et leur expérience clinique. Cela est rassurant. Des analyses de sous-groupes exploratoires ont été réalisées. Elles semblent montrer que les mutations génétiques représentent le facteur procurant le plus d'hétérogénéité quant à l'effet du traitement sur la survie globale. De plus, les patients ayant déjà été exposés à un agent hypométhylant, population jugée d'intérêt pour recevoir l'association vénétoclax/LDAC, semblent avoir une ampleur d'effet moindre que la population totale de l'étude (RRI 0,82 [IC95 % 0,39 à 1,7]).

D'un point de vue statistique, puisque le paramètre d'évaluation principal est non significatif et que, selon le plan de l'étude, cette condition devait être satisfaite pour procéder à l'analyse des paramètres secondaires, l'interprétation de leurs résultats est limitée. Ils doivent être considérés comme exploratoires compte tenu de la conception de l'étude. Les experts consultés ont jugé que la rémission complète et l'indépendance aux transfusions étaient des paramètres d'intérêt, puisqu'elles permettent d'améliorer la qualité de vie des patients. Dans l'étude VIALE-C, le pourcentage de réponse complète et de réponse complète avec récupération hématologique incomplète (RC+RCi) sont de 48 % et de 13 %, respectivement, dans les groupes vénétoclax/LDAC et placebo/LDAC. Davantage de sujets l'ont atteinte avant le deuxième cycle dans le groupe vénétoclax/LDAC (34 % contre 3 %). Très peu de sujets ont atteint une maladie résiduelle minimale inférieure à 0,1 % dans les deux groupes (6 % contre 1 %). Plus de patients ont eu une indépendance aux transfusions de globules rouges ou de plaquettes sur une durée minimale de 56 jours, dans le groupe vénétoclax/LDAC (37 % contre 16 %).

Innocuité

Presque tous les participants ont rapporté au moins un effet indésirable (99 % dans les deux groupes). Les effets indésirables de grade 3 ou plus les plus souvent rapportés sont de nature hématologique, et l'ajout du vénétoclax à la LDAC semble se traduire notamment par une augmentation du risque de

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).

thrombocytopénie (45 % contre 37 %) et de neutropénie (46 % contre 16 %). Parmi les autres effets indésirables de tous grades, dont la survenue est plus importante dans le groupe vénétoclax/LDAC, mentionnons les nausées (42 % contre 31 %), l'hypokaliémie (28 % contre 22 %), la diarrhée (28 % contre 16 %) et les vomissements (25 % contre 13 %). Par ailleurs, le traitement a dû être interrompu temporairement en raison d'effets indésirables en plus grande proportion dans le groupe vénétoclax/LDAC (63 % contre 53 %), mais le pourcentage d'arrêt définitif de traitement en raison des effets indésirables est similaire entre les groupes (25 % contre 24 %).

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-C, un total de huit sujets ont eu un tel syndrome malgré une prophylaxie, soit quatre patients avec des manifestations cliniques et quatre avec des changements biochimiques transitoires seulement. Tous ces événements ont été observés dans le groupe vénétoclax/LDAC durant la période de titration de la dose de vénétoclax. Deux participants en sont décédés, ce qui soulève certaines inquiétudes et incite à la prudence. De façon générale, les experts considèrent malgré tout qu'avec une surveillance étroite en début de traitement et une prise en charge agressive, le risque de complications associées au syndrome de lyse tumorale peut être réduit. Il est d'ailleurs rarement rencontré en clinique lorsque le vénétoclax est administré pour le traitement de la LMA, en raison du suivi rigoureux qui est effectué par des équipes de soins expérimentées.

En somme, la toxicité globale de l'association vénétoclax/LDAC semble acceptable pour la population visée par l'indication. Les effets indésirables observés peuvent être pris en charge, notamment par un suivi étroit, une interruption de traitement ou une réduction de la dose. Ils demeurent néanmoins plus importants que pour les traitements de faible intensité. La population de patients admissibles au traitement associant le vénétoclax et la LDAC n'est donc pas entièrement comparable à celle des patients qui reçoivent des traitements de faible intensité, telles l'azacitidine et la LDAC.

Qualité de vie

Une analyse de la qualité de vie publiée a été effectuée dans le cadre de l'étude VIALE-C. Celle-ci a été évaluée au moyen des questionnaires *Patient Reported Outcomes Measurement Information System Cancer Fatigue Short Form 7a* (PROMIS Fatigue SF7a), *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Questionnaire 30 items* (EORTC QLQ-C30) et *EuroQoL Group 5-Dimension 5-Level* (EQ-5D 5L). Il s'agit de questionnaires validés. Rappelons également que l'étude VIALE-C a été réalisée à double insu, ce qui limite l'introduction de biais pour l'évaluation de ce paramètre subjectif. De façon générale, aucune différence cliniquement significative n'a été observée entre les groupes. Cependant, l'association vénétoclax/LDAC semble prolonger le délai de détérioration des symptômes comparativement à celle placebo/LDAC. Dans l'ensemble, l'ajout du vénétoclax à la LDAC ne semble pas avoir d'effet préjudiciable sur la qualité de vie des patients.

Étude M14-387

Il s'agit d'une étude de phase Ib/II (Wei 2019 et 2020c) sans groupe comparateur, qui inclut 82 sujets de 60 ans ou plus. Les critères d'inclusion et d'exclusion sont très similaires à ceux de l'étude VIALE-C. L'association vénétoclax/LDAC a aussi été administrée à la même posologie pour chacun des deux agents. Plusieurs paramètres ont été évalués, notamment la réponse tumorale objective (y compris la RC et la RCi), la durée de la réponse, la survie globale et l'innocuité. Après un suivi médian de 41,7 mois, un

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).
--

total de 26 % des sujets ont atteint une RC et le taux de RC+RCi était de 54 %. La survie médiane globale est cependant plus longue que dans l'étude VIALE-C (respectivement de 9,7 mois et 7,2 mois). Quant à l'innocuité, les résultats sont comparables à ceux de la publication précédente. Deux cas de syndrome de lyse tumorale ont été rapportés, mais sans manifestation clinique. Faute de comparateur dans cette étude, l'appréciation de l'efficacité et de l'innocuité différentielle est limitée.

Comparaison indirecte

Le traitement le plus utilisé actuellement chez les patients non admissibles à une chimiothérapie d'induction intensive est l'azacitidine. Faute de données comparant directement l'association vénétoclax/LDAC à l'azacitidine, le fabricant a soumis une comparaison indirecte ajustée par appariement, non publiée. Elle a pour objectif de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association vénétoclax/LDAC à celles de l'azacitidine. Les données cliniques sont tirées des études VIALE-A (DiNardo 2020) et VIALE-C, deux essais de phase III multicentriques, à double insu et à répartition aléatoire. Plusieurs paramètres d'évaluation ont été analysés, y compris la survie globale, la RC, la RC+RCi, l'indépendance aux transfusions de globules rouges ou de plaquettes et certains effets indésirables de grade 3 ou plus.

L'appréciation par l'INESSS de cette comparaison indirecte est la suivante :

- La méthodologie de cette comparaison indirecte est jugée adéquate.
- L'extraction des données provient de la deuxième analyse intermédiaire de l'étude VIALE-A pour l'azacitidine et de l'analyse primaire de l'étude VIALE-C pour l'association vénétoclax/LDAC, le fabricant ayant eu accès aux données individuelles des patients de chacune des études. Les résultats de l'analyse primaire de l'étude VIALE-C sont ceux que l'INESSS considère comme étant les plus robustes. Ils sont aussi plus conservateurs, notamment en ce qui a trait à la survie globale. Ainsi, ce choix est approprié, bien que des analyses post hoc aient été réalisées. Ces deux études ont été jugées de bonne qualité méthodologique. De plus, le recrutement pour ces études a été réalisé à la même période.
- Puisque les sujets présentant une LMA avec une cytogénétique favorable et ceux ayant déjà été exposés aux hypométhylants étaient exclus de l'étude VIALE-A, ces derniers ayant été retirés de l'étude de VIALE-C pour l'analyse. Par conséquent, les résultats de la comparaison indirecte ne peuvent être extrapolés à ces deux sous-populations. La population restante pour l'analyse représente tout de même 77 % de la population initiale de l'étude VIALE-C, ce qui est acceptable. Ainsi, 110 sujets du groupe vénétoclax/LDAC ont été appariés à 145 sujets du groupe azacitidine à l'aide d'un score de propension pour évaluer les paramètres d'efficacité.
- Les covariables utilisées dans le processus d'appariement afin d'équilibrer les caractéristiques démographiques et cliniques initiales des patients sont nombreuses. Celles-ci sont l'âge, l'origine ethnique, le sexe, le type de LMA (de novo ou secondaire), la présence de changements apparentés à une myélodysplasie, un antécédent de syndrome myélodysplasique, le statut de performance selon l'ECOG, la cytogénétique (intermédiaire ou défavorable) et le pourcentage de blastes dans la moelle osseuse. Elles ont toutes été jugées pertinentes, car elles pourraient constituer des modificateurs d'effet ou des facteurs confondants. Il aurait été toutefois intéressant d'avoir l'information sur la présence ou l'absence de certaines anomalies génétique, dont la mutation TP53, et d'en faire l'ajustement entre les groupes, puisque celle-ci influence négativement le pronostic.

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 caractéristiques de base des deux groupes sont très similaires après ajustement. La distribution des poids attribués selon les scores de propension normalisés semble assez bien se chevaucher dans les deux groupes en général.
- Cette comparaison indirecte est non ancrée, c'est-à-dire qu'il y a absence de comparateur commun. Ce devis engendre des biais. En effet, une comparaison non ancrée repose sur l'hypothèse selon laquelle tous les facteurs pronostiques et les modificateurs d'effet sont pris en compte, ce qui n'est pas le cas dans celle-ci. Un échec d'une telle supposition introduit des biais dans les estimations. Toutefois, le nombre important de covariables ajustées pourrait atténuer l'effet de cette limite.
- Les paramètres d'évaluation principaux et secondaires des deux études ont été évalués similairement, ce qui facilite la comparaison de ces derniers.
- Il n'y a pas eu d'évaluation de la qualité de vie, bien que celle-ci ait été évaluée à l'aide des mêmes questionnaires dans les deux études.

Les résultats de cette comparaison indirecte montrent que l'estimé ponctuel du RRI de la survie globale est à la défaveur de l'association vénétoclax/LDAC, bien que ce résultat soit non statistiquement significatif. Le taux de rémission complète est supérieur (notamment pour la RC et la RC+RCi). L'ampleur de l'effet différentiel demeure toutefois incertaine en raison des intervalles de confiance imprécis. L'estimé ponctuel du RRI est en faveur de l'association vénétoclax/LDAC pour l'indépendance aux transfusions de globules rouges et de plaquettes. Ce résultat est toutefois non statistiquement significatif. Finalement, bien que la plupart des estimés soient imprécis et que les intervalles de confiance incluent la valeur 1, plusieurs résultats concernant l'innocuité semblent être défavorables à l'association vénétoclax/LDAC (anémie, neutropénie, neutropénie fébrile, thrombocytopénie). L'ensemble des résultats obtenus dans cette comparaison indirecte sont jugés plausibles. En conclusion, il appert que les bénéfices démontrés pour l'efficacité différentielle de l'association vénétoclax/LDAC en comparaison de l'azacitidine semblent trop modestes pour compenser l'innocuité qui paraît globalement défavorable.

Perspective du patient

L'INESSS a reçu les résultats d'un sondage distribué en ligne par la Société de leucémie et lymphome du Canada et mené auprès de 29 patients atteints de LMA. Ceux-ci étaient d'âge variable et tous vivaient au Canada (dont six au Québec). Parmi l'ensemble des répondants, cinq patients ont reçu l'association vénétoclax/azacitidine à la suite d'autres traitements et aucun n'a reçu l'association vénétoclax/LDAC. Certains ont reçu une chimiothérapie intensive et plus de la moitié des sujets ont eu une greffe de cellules souches.

Les patients décrivent l'impact de la maladie sur leur qualité de vie et leur niveau d'activités personnelles, sociales et professionnelles. Ils rapportent une grande détérioration de celles-ci après le diagnostic, notamment en raison de la fatigue importante et de la perte d'énergie causée par la maladie et ses traitements. Dès le diagnostic, il a été nécessaire d'amorcer un traitement, ce qui bouleverse la vie du patient et de ses proches. La peur de la récurrence représente une source d'anxiété majeure.

Les patients témoignent par ailleurs de la grande qualité des soins reçus. Ils concluent à la nécessité de rendre disponibles des options de traitements supplémentaires qui amélioreraient la qualité de vie, notamment la fatigue.

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).

Perspective du clinicien

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

Des cliniciens reconnaissent qu'un besoin de santé pourrait être comblé par l'association vénétoclax/LDAC chez certaines sous-populations, en raison de la possibilité d'administrer ce traitement à domicile, et chez les patients ayant eu un échec préalable de l'azacitidine, notamment chez ceux atteints d'un syndrome myélodysplasique s'étant transformé en LMA. Un intérêt à développer des options de traitement efficaces pour cette population orpheline est souligné. Bien que l'étude VIALE-C présente un devis adéquat et soit d'une bonne qualité méthodologique, la différence clinique de survie globale observée entre les deux groupes n'est pas appuyée par une confirmation statistique. Il n'est donc pas possible d'exclure qu'il n'y ait pas de différence entre les deux groupes pour ce paramètre, alors que l'innocuité de vénétoclax/LDAC est défavorable en comparaison de la LDAC. Puisque l'azacitidine est jugée comme étant un comparateur plus pertinent dans le cas de la pratique québécoise, les cliniciens se sont interrogés sur les bénéfices que pourraient avoir l'association vénétoclax/LDAC comparativement à ce traitement. Une incertitude persiste concernant l'ampleur de l'effet différentiel sur les paramètres cliniques pertinents et sur l'innocuité. Ce constat incite à la prudence. La valeur ajoutée de la LDAC dans l'association avec le vénétoclax est également mise en doute. Certains se demandent si le vénétoclax en monothérapie pourrait être une option de traitement acceptable, sans la toxicité de la LDAC. Bien que des données préliminaires soient disponibles (Konopleva 2016), un intérêt à poursuivre les recherches avec cette molécule en monothérapie dans des études de bonne qualité est soulevé. En effet, des signaux d'activité sont observés dans les données évaluées.

Somme toute, en raison des effets indésirables supplémentaires de l'association vénétoclax/LDAC, la majorité des cliniciens juge que ce traitement ne viendrait pas remplacer la LDAC ni l'azacitidine, sauf en cas de rares exceptions. De plus, les résultats de l'étude VIALE-A, ayant comparé l'association vénétoclax/azacitidine, leur semblent bien supérieurs pour une toxicité et des suivis similaires. D'ailleurs, cette dernière association est déjà utilisée dans plusieurs centres hospitaliers, à titre de mesure de dernier recours.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO pouvant exercer leur droit de vote sont majoritairement d'avis que la valeur thérapeutique du vénétoclax, en association avec la cytarabine à faible dose (LDAC), n'est pas reconnue pour le traitement de la leucémie myéloïde aigüe (LMA), chez des 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 majoritaire

- Les données évaluées provenant de l'étude VIALE-C sont de bonne qualité méthodologique.

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).

Toutefois, l'absence de gain statistiquement significatif de survie globale, le paramètre d'évaluation principal de l'étude ainsi que l'imprécision de son estimé amènent une incertitude quant à l'effet attendu dans la population à traiter. Une puissance insuffisante pourrait être la cause de ce résultat décevant.

- Le comparateur de l'étude est jugé peu efficace et il est rarement utilisé en clinique. Une comparaison directe avec un comparateur plus pertinent, soit l'azacitidine, aurait été souhaitable.
- La toxicité supplémentaire occasionnée par l'ajout du vénétoclax à la LDAC, notamment hématologique et digestive, ainsi que le risque de syndrome de lyse tumorale, n'est pas compensée par les bénéfices potentiels du traitement, car ceux-ci sont trop incertains. Cependant, les effets indésirables peuvent être pris en charge par des équipes de soins expérimentées.
- L'association vénétoclax/LDAC ne semble pas être délétère sur la qualité de vie en comparaison de la LDAC.
- Comparativement à l'azacitidine, les conclusions de la comparaison indirecte portent à croire que les bénéfices potentiels présumés semblent insuffisants pour compenser la possibilité d'une toxicité accrue.
- Bien qu'il existe un besoin de santé important pour les patients atteints de la LMA qui sont inadmissibles à un traitement intensif, les données analysées ne permettent pas de reconnaître que l'association vénétoclax/LDAC pourrait combler ce besoin.
- Chez les patients dont le syndrome myélodysplasique traité par l'azacitidine s'est transformé en LMA, pour qui moins d'options sont disponibles, les données analysées ne permettent pas davantage de reconnaître que l'association vénétoclax/LDAC pourrait satisfaire ce besoin.

Motifs de la position minoritaire

- Bien que le paramètre principal de l'étude VIALE-C ne soit pas statistiquement significatif, un signal important d'efficacité semble se dégager des données évaluées. Une séparation des courbes de Kaplan-Meier de la survie globale est notamment observée tôt. On note également une différence numérique entre les deux groupes concernant le taux composite de réponse complète et de réponse complète avec récupération hématologique incomplète, et l'indépendance aux transfusions sanguines. Tous ces résultats militent pour la reconnaissance d'un bénéfice d'efficacité.
- L'association vénétoclax/LDAC pourrait produire un taux plus élevé de réponses complètes et diminuer les besoins transfusionnels en comparaison de la LDAC. Cela pourrait procurer un bénéfice significatif sur la qualité de vie des patients et de leurs proches aidants.
- Peu d'indices laissent croire que ce traitement pourrait nuire à des patients.
- Le besoin de santé non comblé par d'autres options thérapeutiques réside principalement dans une sous-population bien ciblée, soit les patients présentant un syndrome myélodysplasique traité par l'azacitidine et qui s'est transformé en LMA. Le risque d'utilisation à d'autres fins paraît faible.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **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.

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).

- **Brenner DR, Weir HK, Demers AA, et coll.** Projected estimates of cancer in Canada in 2020. CMAJ 2020;192(9):E199-205.
- **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. Disponible : <https://cdn.cancer.ca/-/media/files/research/cancer-statistics/2019-statistics/res-cancerstatistics-canadiancancerstatistics-2019-fr.pdf?rev=44376634097e4a3a8f8d195d30193b25&hash=F9680C77C50ABD9D6BCDDF2A57B73F02>
- **De Kouchkovsky I, Abdul-Hay M.** Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update. Blood Cancer J, 2016;6(7):p. 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.
- **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(10):1106-17.
- **Lancet JE.** Is the overall survival for older adults with AML finally improving? Best Pract Res Clin Haematol 2018;31(4):387-90.
- **National Comprehensive Cancer Network, NCCN clinical practice guidelines in oncology.** Acute Myeloid Leukemia. Version 3.2021.
- **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.
- **Pratz KW, Panayiotidis P, Recher C, et coll.** Delays to deterioration of HRQoL observed in patients with acute myeloid leukemia receiving venetoclax in combination with azacitidine or in combination with low-dose cytarabine. Congrès ASH 2020. Disponible à : <https://ashpublications.org/blood/article/136/Supplement%201/33/470318/Delays-in-Time-to-Deterioration-of-Health-Related>
- **Sasaki K, Ravandi F, Kadia TM, et coll.** De novo acute myeloid leukemia: a population-based study of outcome in the United States based on the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) database, 1980 to 2017. Cancer 2021;127(12):2049-61.
- **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 27 mai 2021] <https://www150.statcan.gc.ca/t1/tbl1/fr/tv.action?pid=1310011101>
- **Wei AH, Montesinos P, Ivanov V, et coll.** A phase 3 study of venetoclax plus low-dose cytarabine in previously untreated older patients with acute myeloid leukemia (VIALE-C) : a 6 month update. Congrès ASCO 2020b. Disponible à : https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.7511
- **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 2020a;135(24):2137-45.
- **Wei AH, Strickland S, Hou JZ, et coll.** Long-term follow-up of a phase 1/2 study of venetoclax plus low-dose cytarabine in previously untreated older adults with acute myeloid leukemia. Congrès EHA 2020c. Disponible : https://library.ehaweb.org/eha/2020/eha25th/294472/andrew.wei.long-term.follow-up.of.a.phase.1.2.study.of.venetoclax.plus.html?f=listing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Ace_id%3D1766%2Asearch%3Dacute+myeloid+leukemia+

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).

- **Wei AH, Strickland SA, Hou JZ, et coll.** Venetoclax combined with low-dose cytarabine for previously untreated patients with acute myeloid leukemia: results from a phase Ib/II study. *J Clin Oncol* 2019;37(15):1277-84.

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

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).