

## GAZYVA<sup>MC</sup> – Leucémie lymphoïde chronique

JUIN 2015

**Marque de commerce :** Gazyva

**Dénomination commune :** Obinutuzumab

**Fabricant :** Roche

**Forme :** Solution pour perfusion intraveineuse

**Teneur :** 25 mg/ml (40 ml)

### Ajout à la Liste Établissements – Médicament d'exception

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Gazyva<sup>MC</sup> sur la *Liste de médicaments – Établissements* pour le traitement de première intention de la leucémie lymphoïde chronique (LLC).

L'indication reconnue proposée pour l'obinutuzumab est la suivante :

- ◆ en association avec le chlorambucil, pour le traitement de première intention de la leucémie lymphoïde chronique symptomatique ou de stade C de Binet chez les personnes :
  - qui ne sont pas admissibles à recevoir une chimiothérapie à base de fludarabine;  
et
  - ayant une espérance de vie de plus de 6 mois.

Le traitement doit être arrêté dès la progression de la maladie. Les autorisations sont données à raison d'une dose maximale de 1 000 mg aux jours 1-2, 8 et 15 du premier cycle de 28 jours, puis de 1 000 mg le premier jour de chaque cycle de 28 jours suivants, pour une durée maximale de traitement de 6 cycles.

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

### À l'intention du public

Gazyva<sup>MC</sup> est utilisé pour traiter la leucémie lymphoïde chronique (LLC), une maladie grave dont la progression est différente d'une personne à l'autre. Certaines vivront 1 an et d'autres, plus de 10 ans. Ce cancer affecte une population âgée, souvent atteinte d'autres maladies.

À l'exception de la greffe de cellules souches, à laquelle peu de patients sont admissibles, il n'existe aucun traitement permettant de guérir ce type de cancer. Les traitements offerts visent tous à ralentir la progression de la maladie ou à améliorer le confort des patients. Actuellement, une chimiothérapie à base de fludarabine peut être utilisée chez les patients en bon état de santé général. Les patients en moins bon état peuvent recevoir le chlorambucil seul ou avec Rituxan<sup>MC</sup>, ainsi que Treanda<sup>MC</sup> en monothérapie.

Gazyva<sup>MC</sup> doit être donné en association avec le chlorambucil aux personnes atteintes d'une LLC n'ayant jamais été traitées et qui ne peuvent pas recevoir la fludarabine. Selon les résultats obtenus dans une étude de bonne qualité méthodologique, l'ajout de Gazyva<sup>MC</sup> au chlorambucil permet de retarder la progression de la maladie d'environ 16 mois comparativement au chlorambucil seul et d'environ 12 mois par rapport à Rituxan<sup>MC</sup> combiné au chlorambucil. De plus, l'ajout de Gazyva<sup>MC</sup> au chlorambucil permet de réduire le risque de décès comparativement au chlorambucil seul. La qualité de vie des patients recevant Gazyva<sup>MC</sup> avec du chlorambucil apparaît semblable à celle de ceux recevant Rituxan<sup>MC</sup> avec du chlorambucil. Gazyva<sup>MC</sup> permet de retarder l'administration d'un traitement de deuxième intention. Cependant, les données actuelles ne permettent pas de comparer les bénéfices de Gazyva<sup>MC</sup> par rapport à Treanda<sup>MC</sup>.

Gazyva<sup>MC</sup> est une nouvelle option thérapeutique qui comblerait un besoin de santé jugé important à ce stade de la maladie.

Le coût de traitement par patient avec Gazyva<sup>MC</sup> est élevé. Cependant, compte tenu des bénéfices importants qu'il apporte, le rapport entre son coût et son efficacité (les effets réels sur la durée de vie et la qualité de vie) est relativement peu élevé.

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

## Évaluation

*L'appréciation de la valeur thérapeutique a été effectuée par les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) en collaboration avec les membres du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO), composé d'hématologues et oncologues médicaux, de radio-oncologues, de chirurgiens et de pharmaciens spécialisés en oncologie. En ce qui a trait aux autres critères prévus à la loi, les membres du CEPO ont été consultés à propos des hypothèses cliniques intégrées à l'analyse pharmacoéconomique, ainsi qu'au sujet des aspects éthiques et sociétaux, en vue d'une recommandation par le CSEMI.*

### DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'obinutuzumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant anti-CD20 qui a une activité antinéoplasique. Il est indiqué, en association avec le chlorambucil, pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) non traitée auparavant. Il s'agit de la première évaluation de Gazyva<sup>MC</sup> par l'INESSS. Le fabricant demande que Gazyva<sup>MC</sup>, administré en association avec le chlorambucil, soit remboursé pour le traitement de première intention de la LLC chez les patients qui ne sont pas admissibles à recevoir une chimiothérapie à base de fludarabine.

### VALEUR THÉRAPEUTIQUE

#### Contexte de la maladie

La LLC est un cancer hématologique grave, dont la progression est variable d'une personne atteinte à l'autre, mais souvent lente. Le pronostic de survie peut varier de 1 an à plus de 10 ans. Au Québec, en 2014, le nombre de nouveaux cas de leucémie diagnostiqués est d'environ 1 240 et les décès des suites de cette maladie sont estimés à 620 personnes. Notons que la LLC compte pour environ 11 % de ces cas. Ce cancer affecte une population âgée (âge médian d'environ 72 ans au diagnostic) fréquemment atteinte de comorbidités. En présence d'une maladie asymptomatique, un suivi clinique est privilégié, tandis qu'en présence d'une progression ou de l'apparition de symptômes, un traitement est amorcé. L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, qui a un potentiel curatif, est une option considérée, mais elle s'adresse à un pourcentage limité de personnes. Ainsi, pour la majorité des patients, le traitement de la LLC demeure à visée palliative dans le but de maintenir ou d'améliorer la qualité de vie, et possiblement de prolonger la survie. L'âge, le statut de performance, les comorbidités et la préférence des patients sont des facteurs qui influencent le choix du traitement. Actuellement, le rituximab (Rituxan<sup>MC</sup>) en association avec une chimiothérapie à base de fludarabine (Fludara<sup>MC</sup> et version générique) est le traitement standard chez les personnes aptes à le tolérer. Chez les personnes âgées, en moins bon état de santé général ou qui présentent des comorbidités, le chlorambucil (Leukeran<sup>MC</sup>) en monothérapie ou en association avec la prednisone ainsi que la bendamustine (Treanda<sup>MC</sup>) en monothérapie sont des options de traitement. L'association rituximab/chlorambucil peut notamment être administrée, mais n'est pas homologuée par Santé Canada et n'a pas d'indication reconnue sur la *Liste de médicaments - Établissements* pour traiter cette condition.

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

## Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude de phase III de Goede (2014), complétée par l'analyse de Goede (2015), est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude CLL11 (Goede 2014) est un essai à répartition aléatoire, multicentrique et à devis ouvert qui compare, entre autres, l'efficacité et l'innocuité de l'association obinutuzumab/chlorambucil à celles du chlorambucil seul (volet 1a) ainsi qu'à celles de la combinaison rituximab/chlorambucil (volet 2) pour le traitement de première intention de la LLC. Le volet 1b avait pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association rituximab/chlorambucil à celles du chlorambucil seul. Seuls les volets 1a et 2 sont retenus. L'étude a été réalisée chez 781 adultes atteints de LLC symptomatique ou de stade C de Binet, n'ayant jamais été traités et présentant des comorbidités. Ceux-ci devaient avoir un score total supérieur à 6 sur l'échelle *Cumulative Illness Rating Scale* (CIRS), qui sert à classer les comorbidités par organe ou système atteint ainsi qu'en fonction de la gravité, ou une clairance de la créatinine sérique de 30 ml/min à 69 ml/min, ou les deux. Leur espérance de vie devait être de plus de 6 mois. L'obinutuzumab a été administré par perfusion intraveineuse à raison d'une dose de 100 mg au jour 1, de 900 mg au jour 2 et de 1 000 mg aux jours 8 et 15 lors du premier cycle de 28 jours, puis à raison d'une dose de 1 000 mg au jour 1 de chaque cycle de 28 jours subséquents. Le chlorambucil a été administré par voie orale à raison d'une dose de 0,5 mg/kg aux jours 1 et 15 de chaque cycle de 28 jours. Le rituximab a été administré par perfusion intraveineuse à raison d'une dose de 375 mg/m<sup>2</sup> au jour 1 lors du premier cycle de 28 jours, puis de 500 mg/m<sup>2</sup> au jour 1 de chaque cycle de 28 jours subséquents. Les patients ont reçu le traitement qui leur a été assigné pendant 6 cycles de 28 jours ou jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon la région géographique et le stade de Binet. Les patients du groupe chlorambucil seul qui ont eu une progression de la maladie pendant le traitement ou dans les 6 mois suivant la fin du traitement ont pu recevoir l'association obinutuzumab/chlorambucil (*crossover*). Les principaux résultats obtenus, selon l'analyse en intention de traiter menée en mai 2013, sont présentés aux tableaux suivants.

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

### Principaux résultats d'efficacité des volets 1a et 2 de l'étude Goede (2014)

Volet 1a	Obinutuzumab et chlorambucil (n = 238)	Chlorambucil seul (n = 118)	RRI (IC95 %) <sup>a</sup> ou valeur p
Survie médiane sans progression <sup>b</sup>	26,7 mois	11,1 mois	0,18 (0,13 à 0,24) p < 0,001
Survie médiane sans progression <sup>c</sup>	27,2 mois	11,2 mois	0,19 (0,14 à 0,27) p < 0,0001
Réponse tumorale objective <sup>b,d</sup>	77,3 %	31,4 %	p < 0,001
Réponse complète <sup>b,e</sup>	22,3 %	0 %	n.d.
Survie médiane globale	Non atteinte	Non atteinte	0,41 (0,23 à 0,74) p = 0,002
Décès <sup>f</sup>	9 %	20 %	n.d.
Délai médian avant le prochain traitement <sup>c</sup>	Non atteint	14,8 mois	0,24 (0,16 à 0,35) p < 0,0001
Volet 2	Obinutuzumab et chlorambucil (n = 333)	Rituximab et chlorambucil (n = 330)	RRI (IC95 %) <sup>a</sup> ou valeur p
Survie médiane sans progression <sup>b</sup>	26,7 mois	15,2 mois	0,39 (0,31 à 0,49) p < 0,001
Survie médiane sans progression <sup>c</sup>	26,7 mois	14,9 mois	0,42 (0,33 à 0,54) p < 0,0001
Réponse tumorale objective <sup>b,d</sup>	78,4 %	65,1 % (n = 329)	p < 0,001
Réponse complète <sup>b,e</sup>	20,7 %	7 %	n.d.
Survie médiane globale	Non atteinte	Non atteinte	0,66 (0,41 à 1,06) p = 0,08
Décès <sup>f</sup>	8 %	12 %	n.d.
Délai médian avant le prochain traitement <sup>c</sup>	Non atteint	30,8 mois	0,59 (0,42 à 0,82) p = 0,0018

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

b Résultats d'évaluation des investigateurs

c Résultats d'évaluation du comité indépendant

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

e Pourcentage de patients ayant une réponse complète déterminée selon les critères d'évaluation de l'International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (Hallek 2008)

f Pourcentage de patients

n.d. Non disponible

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

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique.
- Elle inclut un nombre suffisant de sujets et la répartition aléatoire est adéquate.
- L'essai n'a pas été réalisé à l'insu des sujets et des investigateurs, mais les réponses au traitement ont été évaluées par un comité indépendant selon des critères reconnus.
- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. La majorité de ceux-ci (82 %) ont plus de 3 maladies concomitantes, environ 22 % des patients ont une

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

- LLC de stade A de Binet et environ 8 % présentent la mutation del(17p).
- Les sujets sont bien répartis entre les groupes.
  - La population étudiée est représentative de celle qui serait traitée au Québec à ce stade de la maladie.
  - L'objectif d'évaluation principal, la survie sans progression, est jugé acceptable dans le contexte du traitement de première intention de la LLC.
  - Le chlorambucil administré en monothérapie et l'association rituximab/chlorambucil sont des traitements comparateurs jugés pertinents, car il s'agit d'options thérapeutiques utilisées en première intention de la LLC au Québec chez les patients qui ne peuvent pas recevoir un traitement à base de fludarabine.
  - La dose de chlorambucil administrée, soit 0,5 mg/kg, est jugée adéquate bien qu'elle se situe dans le spectre inférieur des doses utilisées dans d'autres études menées dans ce contexte.

Les résultats démontrent que l'association obinutuzumab/chlorambucil prolonge la survie médiane sans progression de 15,6 mois comparativement au chlorambucil seul et de 11,5 mois par rapport à l'association rituximab/chlorambucil chez les patients atteints de LLC symptomatique ou de stade C de Binet en première intention de traitement. Ces gains sont jugés d'une ampleur cliniquement importante. Les résultats sur la survie médiane sans progression observés par les investigateurs appuient ceux du comité indépendant. Par ailleurs, les résultats d'analyses de sous-groupes montrent que des bénéfices sur la survie sans progression sont observés avec l'association obinutuzumab/chlorambucil comparativement au chlorambucil seul ou à l'association rituximab/chlorambucil pour la grande majorité des patients. De fait, aucune différence n'est observée chez certains sous-groupes, mais la faible puissance statistique de ces sous-analyses ne permet pas de tirer des conclusions différentes de celles chez la population globale.

Les résultats démontrent que l'ajout de l'obinutuzumab au chlorambucil permet à une proportion significative de patients d'obtenir une réponse tumorale objective, incluant davantage de réponse complète, comparativement au chlorambucil seul ou à l'association rituximab/chlorambucil. Quant à la survie médiane globale, un suivi à plus long terme serait nécessaire afin de bien évaluer ce paramètre. En effet, les médianes de survie globale ne sont pas atteintes. Notons qu'une diminution de 59 % du risque de décès en faveur du groupe obinutuzumab/chlorambucil comparativement au groupe chlorambucil seul est observée. Par contre, il n'y a pas de différence sur ce paramètre entre les groupes obinutuzumab/chlorambucil et rituximab/chlorambucil. Par ailleurs, le délai médian avant le prochain traitement est en faveur de l'association obinutuzumab/chlorambucil, quel que soit le traitement comparateur.

En ce qui a trait à l'innocuité, l'association obinutuzumab/chlorambucil entraîne davantage d'effets indésirables de grades 3 ou 4 que le chlorambucil seul et la combinaison rituximab/chlorambucil. Il s'agit principalement de réactions liées à la perfusion et de troubles d'ordre hématologique (thrombocytopénie, neutropénie et leucopénie). La prise en charge des effets indésirables, notamment par une prémédication ou une interruption temporaire du traitement, permet d'en réduire la gravité et la fréquence. La qualité de vie a été déterminée à l'aide d'un instrument de mesure validé, soit le *Quality-of-life questionnaire* (QLQ-C30) de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (OERTC). Les résultats, peu détaillés, montrent que la qualité de vie des patients recevant l'association

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

obinutuzumab/chlorambucil apparaît semblable à celle de ceux recevant la combinaison rituximab/chlorambucil.

La publication de Goede (2015) présente les résultats d'analyses intermédiaires supplémentaires des données de l'étude CLL11, effectuées après environ 11 mois additionnels de suivi. Les résultats obtenus, selon l'analyse menée en avril 2014, démontrent que l'association obinutuzumab/chlorambucil prolonge la survie médiane sans progression de 18,1 mois comparativement au chlorambucil seul (29,2 mois contre 11,1 mois, pour un rapport des risques instantanés (RRI) de 0,18, IC95 % : 0,14 à 0,24) et de 13,8 mois par rapport à l'association rituximab/chlorambucil (29,2 mois contre 15,4 mois, pour un RRI de 0,4, IC95 % : 0,33 à 0,5) chez les patients atteints de LLC symptomatique ou de stade C de Binet en première intention de traitement. Ces gains sont jugés d'une ampleur cliniquement importante. Les médianes de survie globale ne sont toujours pas atteintes. On observe toutefois une diminution de 53 % du risque de décès en faveur du groupe obinutuzumab/chlorambucil comparativement au groupe chlorambucil seul. Aucune différence sur la survie globale n'est observée entre les groupes obinutuzumab/chlorambucil et rituximab/chlorambucil. Le délai médian avant le prochain traitement est en faveur de l'association obinutuzumab/chlorambucil. Quant à l'innocuité, il n'y a pas eu d'autres effets indésirables significatifs rapportés au cours de cette période de suivi. Ainsi, les données provenant de cette analyse abondent dans le même sens que celles de la première publication.

### **Comparaison entre l'association obinutuzumab/chlorambucil et la bendamustine**

Il n'existe pas d'étude comparant directement l'efficacité et l'innocuité de l'association obinutuzumab/chlorambucil à celles de la bendamustine pour le traitement de première intention de la LLC. Les données provenant de deux méta-analyses en réseau (non publiée et Ladyzynski 2014) ne sont pas retenues en raison de diverses limites méthodologiques et cliniques. Ainsi, les données actuelles ne permettent pas d'évaluer adéquatement les bénéfices cliniques de l'association obinutuzumab/chlorambucil par rapport à la bendamustine en première intention de traitement de la LLC.

### **Besoin de santé**

L'association obinutuzumab/chlorambucil représente une nouvelle option thérapeutique en première intention de la LLC chez les patients qui ne sont pas admissibles à recevoir une chimiothérapie à base de fludarabine. Son usage permet de retarder l'administration des traitements utilisés en deuxième intention. Ainsi, cette thérapie comblerait un besoin de santé jugé important à ce stade de la maladie. Cependant, il ne faut pas oublier qu'il s'agit d'un traitement à visée palliative, qui a pour but de permettre au patient de vivre plus longtemps.

#### **Délibération sur la valeur thérapeutique**

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que l'association obinutuzumab/chlorambucil satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de première intention de la leucémie lymphoïde chronique chez les patients qui ne sont pas admissibles à recevoir une chimiothérapie à base de fludarabine.

#### **Motifs de la position unanime**

- Les résultats de l'étude CLL11, de bonne qualité méthodologique, permettent de reconnaître les bénéfices cliniques de l'association obinutuzumab/chlorambucil.

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

- Les résultats démontrent que l'association obinutuzumab/chlorambucil prolonge la survie médiane sans progression de 15,6 mois comparativement au chlorambucil seul et de 11,5 mois par rapport à l'association rituximab/chlorambucil, lorsqu'elle est administrée pour le traitement de première intention de la LLC. L'ampleur de ces gains est jugée cliniquement importante.
- L'ajout de l'obinutuzumab au chlorambucil permet à une proportion significative de patients d'obtenir une réponse tumorale objective, incluant davantage de réponse complète, comparativement au chlorambucil seul ou à l'association rituximab/chlorambucil.
- L'ajout de l'obinutuzumab au chlorambucil diminue le risque de décès par rapport au chlorambucil seul. Par contre, il n'y a pas de différence sur ce paramètre entre les groupes obinutuzumab/chlorambucil et rituximab/chlorambucil.
- L'association obinutuzumab/chlorambucil permet de retarder le délai avant l'administration d'un traitement de deuxième intention.
- L'ajout de l'obinutuzumab au chlorambucil entraîne davantage d'effets indésirables, principalement des réactions lors de la perfusion et des troubles d'ordre hématologique comparativement au chlorambucil seul ou à l'association rituximab/chlorambucil, mais ceux-ci peuvent être pris en charge.
- La qualité de vie des patients recevant l'association obinutuzumab/chlorambucil apparaît semblable à celle des patients recevant la combinaison rituximab/chlorambucil.
- L'association obinutuzumab/chlorambucil représente une nouvelle option thérapeutique pour le traitement de première intention de la LLC. Cette thérapie comblerait un besoin de santé jugé important à ce stade de la maladie chez les patients qui ne sont pas admissibles à recevoir une chimiothérapie à base de fludarabine.

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

Le prix d'une fiole de 40 ml (25 mg/ml) d'obinutuzumab est de 5 275,50 \$. Le coût de traitement pour 6 cycles de 28 jours avec ce produit est de 42 204 \$. À ce coût s'ajoute celui du chlorambucil (287 \$). Ainsi, le coût de traitement maximal avec cette association est de 42 491 \$. Ce coût est supérieur à celui du chlorambucil administré en monothérapie ou en association avec la prednisone (292 \$), de la bendamustine (26 775 \$) et de l'association rituximab/chlorambucil (24 320 \$), utilisée en clinique, pour 6 cycles de 28 jours de traitement. Les pertes en médicament sont considérées selon la durée de stabilité du médicament.

Du point de vue pharmacoéconomique, une étude non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a pour objectif principal d'estimer les ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels de l'association obinutuzumab/chlorambucil comparativement au chlorambucil seul, en première intention de traitement de la LLC. Deux analyses secondaires comparent l'association obinutuzumab/chlorambucil à la combinaison rituximab/chlorambucil et à la bendamustine en monothérapie pour le traitement de première intention de la LLC. Ces trois analyses :

- se basent sur un modèle de Markov où l'évolution de la maladie est simulée selon trois états de santé, soit la survie sans progression, la survie après la progression de la maladie et le décès. Notons que la survie sans progression est divisée en sous-états de santé, soit la survie sans progression avec ou sans traitement;
- portent sur un horizon temporel de 10 ans représentant un horizon à vie pour la quasi-totalité des patients;

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



- s'appuient principalement sur les résultats cliniques des études CLL11 et CLL5 (Eichhorst 2009), sur les résultats d'une méta-analyse en réseau non publiée, sur des données épidémiologiques et sur l'opinion d'experts;
- incluent les valeurs d'utilité pour l'ensemble des états de santé obtenues à partir d'un échantillon représentatif de 100 personnes issues de la population générale du Royaume-Uni (Komas 2015);
- sont réalisées selon une perspective sociétale où sont considérés notamment les coûts des médicaments et de leur administration, du suivi médical, de la prise en charge des effets indésirables et des traitements subséquents. À ceux-ci s'ajoutent les coûts en perte de productivité.

Notons que les résultats pharmacoéconomiques du fabricant obtenus pour la comparaison avec la bendamustine en monothérapie n'ont pas été retenus. En effet, les données actuelles ne permettent pas d'évaluer adéquatement les bénéfices cliniques de l'association obinutuzumab/chlorambucil par rapport à la bendamustine en monothérapie en première intention de traitement de la LLC.

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

**Ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels de l'association obinutuzumab/chlorambucil comparativement au chlorambucil seul ou à la combinaison rituximab/chlorambucil, pour le traitement de première intention de la LLC chez les patients qui ne sont pas admissibles à recevoir une chimiothérapie à base de fludarabine sur un horizon temporel de 10 ans et selon la perspective sociétale**

Obinutuzumab/chlorambucil comparativement à	Année de vie différentielle moyenne par patient	QALY différentiel moyen par patient	Coût différentiel total moyen par patient
<b>FABRICANT</b>			
<b>Chlorambucil en monothérapie</b>	■	■	■ \$
Ratio coût-efficacité différentiel	■ \$/année de vie gagnée		
Ratio coût-utilité différentiel	■ \$/QALY gagné		
Analyses de sensibilité			
Univariées	■ \$/QALY gagné à ■ \$/QALY gagné		
Probabilistes	La probabilité est de ■ % que le ratio soit inférieur à 50 000 \$/QALY gagné et de ■ % qu'il soit inférieur à 100 000 \$/QALY gagné.		
<b>Association rituximab/chlorambucil</b>	■	■	■ \$
Ratio coût-efficacité différentiel	■ \$/année de vie gagnée		
Ratio coût-utilité différentiel	■ \$/QALY gagné		
Analyses de sensibilité			
Univariées	■ \$/QALY gagné à ■ \$/QALY gagné		
Probabilistes	La probabilité est de ■ % que le ratio soit inférieur à 50 000 \$/QALY gagné et de ■ % qu'il soit inférieur à 100 000 \$/QALY gagné.		
<b>INESSS</b>			
<b>Chlorambucil en monothérapie</b>	1,038	0,891 à 0,975	43 628 \$ à 49 504 \$
Ratio coût-efficacité différentiel	42 021 \$/année de vie gagnée à 47 680 \$/année de vie gagnée		
Ratio coût-utilité différentiel	44 760 \$/QALY gagné à 55 562 \$/QALY gagné		
Analyses de sensibilité probabilistes	La probabilité est de 67 % que le ratio soit inférieur à 50 000 \$/QALY gagné et de 100 % qu'il soit inférieur à 100 000 \$/QALY gagné.		
<b>Association rituximab/chlorambucil</b>	0,546	0,516 à 0,561	19 494 \$ à 24 336 \$
Ratio coût-efficacité différentiel	35 728 \$/année de vie gagnée à 44 602 \$/année de vie gagnée		
Ratio coût-utilité différentiel	34 746 \$/QALY gagné à 47 197 \$/QALY gagné		
Analyses de sensibilité probabilistes	La probabilité est de 78 % que le ratio soit inférieur à 50 000 \$/QALY gagné et de 100 % qu'il soit inférieur à 100 000 \$/QALY gagné.		
<b>Autres ratios coût-efficacité différentiels</b>	1 410 \$ <sup>a</sup> à 1 967 \$ <sup>b</sup> par mois additionnel de survie sans progression 95 050 \$ <sup>b</sup> à 192 602 \$ <sup>a</sup> par patient additionnel ayant eu une réponse tumorale objective 186 978 \$ <sup>a</sup> à 195 641 \$ <sup>b</sup> par patient additionnel ayant eu une réponse complète		
<p>a Comparaison entre l'association obinutuzumab/chlorambucil et la combinaison rituximab/chlorambucil</p> <p>b Comparaison entre l'association obinutuzumab/chlorambucil et le chlorambucil seul</p>			

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

L'INESSS s'est interrogé sur certains éléments clés de l'analyse pharmacoéconomique susceptibles d'affecter l'estimation des ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels. Ces mesures permettent d'apprécier si l'association obinutuzumab/chlorambucil procure des bénéfices cliniques qui justifient les coûts de traitement plus élevés par rapport au chlorambucil seul ou à la combinaison rituximab/chlorambucil.

Les principaux éléments sur lesquels l'INESSS s'est interrogé sont les suivants :

- **Survie sans progression :** La valeur de survie sans progression de l'association obinutuzumab/chlorambucil ne peut être modifiée dans le modèle. Puisque la moyenne (■ mois) estimée par le fabricant est supérieure à la médiane (27 mois) de l'étude clinique, le ratio obtenu pourrait être plus élevé, mais l'ampleur de cette hausse est incertaine.
- **Survie globale :** Une incertitude demeure sur les valeurs médianes de survie globale puisqu'elles ne sont pas encore atteintes. Par ailleurs, le RRI de la survie globale de l'association obinutuzumab/chlorambucil comparée à celui de l'association rituximab/chlorambucil n'est pas statistiquement significatif dans l'étude de Goede (2014). Toutefois, les experts sont d'avis, entre autres, que la différence cliniquement significative au regard du gain de survie sans progression témoigne d'une différence de survie globale et qu'un suivi plus long aurait probablement permis d'observer une différence. Ainsi, l'INESSS a procédé à des analyses supplémentaires sur ce paramètre afin d'en tenir compte.
- **Traitements subséquents :** Dans le scénario de base du fabricant, la bendamustine en monothérapie ou les chimiothérapies à base de fludarabine peuvent être administrées en traitement de deuxième intention. Or, la bendamustine n'est pas homologuée par Santé Canada pour cette indication et n'est pas remboursée au Québec. De plus, puisque la population ciblée par la présente demande est celle ne pouvant recevoir un traitement à base de fludarabine, il est peu probable qu'il soit administré en deuxième intention. Ainsi, ces traitements subséquents ne sont pas retenus.
- **Perte en productivité :** Compte tenu de l'état de santé des patients à ce stade de la maladie, du pronostic et de l'âge médian au diagnostic, soit d'environ 72 ans, il est raisonnable de penser que très peu de patients seront sur le marché du travail. Néanmoins, des patients pourraient nécessiter l'assistance d'un aidant naturel. Par ailleurs, les données disponibles ne permettent pas d'apprécier avec certitude les coûts liés à la perte de productivité encourue par ceux-ci. Pour ces raisons, une proportion plus faible de patients sur le marché du travail est retenue et des pertes de productivité pour les aidants naturels sont estimées.
- **Analyses de sensibilité :** Des analyses de sensibilité univariées ont été effectuées par l'INESSS pour juger l'ampleur de l'incertitude entourant les valeurs d'utilité retenues et le nombre de cycles de traitement moyen avec l'association obinutuzumab/chlorambucil. Ainsi, les ratios obtenus sont légèrement plus élevés que celui du scénario de base.

Les principaux paramètres modifiés font en sorte que les ratios s'en trouvent affectés légèrement à la hausse, mais toujours dans les limites des valeurs habituellement jugées acceptables. Ainsi, l'association obinutuzumab/chlorambucil comparativement au chlorambucil seul ou à la combinaison rituximab/chlorambucil est jugée efficiente.

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

### **Autres indicateurs pharmacoéconomiques**

L'INESSS a considéré d'autres ratios pharmacoéconomiques afin de mettre en perspective l'efficacité du traitement. Ces autres indicateurs reposent sur différentes variables d'efficacité considérées et permettent d'apprécier dans son ensemble le rapport différentiel entre le coût et l'efficacité de l'association obinutuzumab/chlorambucil par rapport au chlorambucil seul ou à la combinaison rituximab/chlorambucil. Il s'agit des ratios différentiels suivants :

- 1 410 \$ à 1 967 \$ par mois additionnel de survie sans progression;
- 95 050 \$ à 192 602 \$ par patient additionnel ayant eu une réponse tumorale objective;
- 186 978 \$ à 195 641 \$ par patient additionnel ayant eu une réponse complète.

Chacun de ces ratios doit être interprété comme étant les coûts supplémentaires associés à l'usage de l'association obinutuzumab/chlorambucil par rapport au chlorambucil seul ou à la combinaison rituximab/chlorambucil pour obtenir une unité additionnelle des variables d'efficacité retenues. Malgré les limites de telles comparaisons, le ratio par mois additionnel de survie sans progression est jugé peu élevé. Par ailleurs, bien qu'ils soient élevés, les autres ratios sont inférieurs à ceux estimés antérieurement pour d'autres médicaments anticancéreux au sens des orientations proposées par l'INESSS pour l'évaluation des médicaments anticancéreux (INESSS 2012).

### **Conclusion sur les aspects économique et pharmacoéconomique**

En somme, selon l'INESSS, le ratio coût-efficacité différentiel de l'association obinutuzumab/chlorambucil est de 42 021 \$/année de vie gagnée (AVG) par rapport au chlorambucil seul et de 35 728 \$/AVG par rapport à la combinaison rituximab/chlorambucil. Pour sa part, le ratio coût-utilité différentiel pourrait varier de 44 760 \$/QALY gagné à 55 562 \$/QALY gagné et de 34 746 \$/QALY gagné à 47 197 \$/QALY gagné respectivement. Ces ratios sont jugés acceptables. D'autres indicateurs pharmacoéconomiques ont été considérés pour apprécier l'efficacité de l'obinutuzumab en ajout au chlorambucil. Ainsi, l'association obinutuzumab/chlorambucil représente une option de traitement efficace pour cette indication et donc elle satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique.

### **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)**

#### **Analyse d'impact budgétaire**

L'impact budgétaire présenté par le fabricant repose sur des données épidémiologiques relatives à l'incidence et à la prévalence de la maladie spécifiques au Québec. L'analyse porte sur l'estimation d'une population de patients atteints de LLC n'ayant jamais été traités et qui ne sont pas admissibles à recevoir une chimiothérapie à base de fludarabine.

Le fabricant a supposé que ■■■ % des patients ne recevraient pas de traitement immédiatement après le diagnostic (patients sous suivi clinique), tandis que ■■■ % recevraient un traitement actif. Pour les patients sous suivi clinique, il estime que, pour une année donnée, le nombre de patients traités correspondrait au nombre de patients avec un traitement actif identifié précédemment augmenté de ■■■ %. Le fabricant fait l'hypothèse que ■■■ % des patients seraient susceptibles de ne pas recevoir un traitement à base de fludarabine, et donc d'être admissibles à recevoir l'association obinutuzumab/chlorambucil.

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

Le fabricant estime que des parts de marché de █ %, █ % et █ % seraient détenues par l'association obinutuzumab/chlorambucil au cours des 3 premières années. Ces parts proviendraient du transfert des patients recevant █. Cela correspond à █, █ et █ patients qui seraient traités avec l'association obinutuzumab/chlorambucil au cours des 3 premières années suivant son inscription. Il a été supposé que la durée moyenne de traitement par patient serait de █ cycles de 28 jours.

### Impact budgétaire net de l'inscription de Gazyva<sup>MC</sup> à la Liste de médicaments – Établissements pour le traitement de première intention de la leucémie lymphoïde chronique

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant	Établissements	█ \$	█ \$	█ \$	█ \$
	Analyses de sensibilité	Pour trois ans, coûts les plus faibles			█ \$
		Pour trois ans, coûts les plus élevés			█ \$
INESSS	Établissements	3 272 653 \$	4 022 800 \$	5 159 707 \$	12 455 160 \$
	Analyses de sensibilité	Pour trois ans, coûts les plus faibles			5 260 307 \$
		Pour trois ans, coûts les plus élevés			14 179 912 \$

L'INESSS est d'avis que l'évaluation réalisée par le fabricant est grandement sous-estimée. Certaines hypothèses ont été modifiées :

- Le pourcentage des patients susceptibles de ne pas recevoir un traitement à base de fludarabine serait beaucoup plus élevé. Cela a un effet considérable sur les coûts.
- Les parts de marchés détenues par l'obinutuzumab seraient supérieures.
- Les parts de marché proviendraient principalement du transfert de l'association rituximab/chlorambucil.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels d'environ 12,5 M\$ (moyenne de 4,2 M\$/an) pourraient s'ajouter au budget des établissements pour les trois premières années suivant l'inscription de l'obinutuzumab sur la *Liste de médicaments – Établissements* selon certaines conditions. Ces estimations se basent sur 165, 209 et 252 patients par année au cours des 3 premières années (nombre moyen annuel de 209 patients) traités avec l'obinutuzumab.

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

L'inscription de l'obinutuzumab représente un coût d'opportunité annuel moyen pour le système de santé québécois estimé à 4,2 M\$ pour le traitement de 209 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'inscription du médicament. Les établissements ont l'obligation d'atteindre l'équilibre budgétaire. L'ajout de nouveaux médicaments à la *Liste de 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 et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

## Coût d'opportunité lié à l'inscription de l'obinutuzumab – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 4 151 720 \$

Comparaison	Coût additionnel annuel moyen par patient	Nombre de personnes ciblées
<b>Coûts en médicaments</b>		
Traitement de première intention de la LLC par l'obinutuzumab/chlorambucil	19 896 \$	209
<b>Coûts en soins de santé</b>		
Équivalent en soins infirmiers pour les soins à domicile	1 001 \$	4 148
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	60 460 \$	69
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	68 000 \$	61
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	215 \$	19 295

### Perspective du patient

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

Les patients atteints de LLC sont confrontés à un pronostic sombre à court ou moyen terme, tant pour leur qualité de vie que pour leur espérance de vie. Chez ceux qui ne peuvent pas recevoir une chimiothérapie à base de fludarabine, il existe un besoin pour de nouvelles thérapies efficaces et sécuritaires. Avoir la possibilité de choisir un traitement parmi diverses options offertes est considéré comme essentiel. De plus, certains patients sont prêts à tolérer les effets indésirables d'une thérapie si celle-ci stabilise la maladie, prolonge la survie et améliore la symptomatologie, ce qui leur donne l'espoir d'une meilleure qualité de vie. En considérant que les effets indésirables de l'association obinutuzumab/chlorambucil peuvent être pris en charge, ce produit correspond au besoin thérapeutique recherché.

### Perspective du clinicien

L'obinutuzumab, en ajout au chlorambucil, constitue une option thérapeutique additionnelle pour les patients atteints de LLC qui ne sont pas admissibles à recevoir une chimiothérapie à base de fludarabine. L'appréciation de l'efficacité et de l'innocuité de cette thérapie repose sur des données de niveau de preuve élevé. L'ampleur du bénéfice observé sur la survie sans progression et sur la survie globale par rapport au chlorambucil seul est considérée comme importante. Il en est de même pour le gain de survie sans progression rapporté par rapport à l'association rituximab/chlorambucil. De plus, l'association obinutuzumab/chlorambucil permet de retarder de façon significative l'administration d'un traitement de deuxième intention. Par ailleurs, bien que l'obinutuzumab entraîne des effets indésirables additionnels, tels que des réactions lors de la perfusion ou des troubles hématologiques, ceux-ci peuvent être pris en charge. L'association obinutuzumab/chlorambucil répond donc à un besoin clinique important. Notons que pour le premier cycle de traitement, l'usage de l'obinutuzumab nécessite plus de ressources hospitalières comparativement au rituximab, en raison du nombre plus élevé de doses à administrer.

L'absence de remboursement d'un médicament dont la valeur thérapeutique est reconnue place les cliniciens dans une position difficile des points de vue juridique, éthique et déontologique.

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

L'évolution de ces concepts conduit en effet à conclure que le respect des principes du consentement éclairé oblige le médecin à divulguer à son patient les diverses options de traitement appropriées. Les médecins estiment qu'ils ne satisferaient pas les exigences d'un consentement éclairé s'ils ne dévoilaient pas l'existence d'une option qui n'est pas inscrite à la *Liste de médicaments – Établissements*.

Le médecin doit donc exposer les motifs de la décision ministérielle et l'existence de la mesure de nécessité médicale particulière prévue à l'article 116 de la Loi sur les services de santé et les services sociaux. Le médecin peut être appelé à faire cette demande. Les cliniciens sont préoccupés par les iniquités résultant du recours à ce mécanisme : les décisions varient selon les établissements. Cette mesure s'inscrit dans un processus administratif moins transparent que l'évaluation réalisée par l'INESSS et pour lequel il n'existe pas de mécanisme de reddition de compte explicite.

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

### **Perspective du citoyen**

Actuellement, l'analyse de la perspective citoyenne est difficile à mener, car il n'existe pas d'écrits scientifiques ou éthiques propres à chaque médicament. Il faut donc aborder les évaluations en opérant une remontée vers des thèmes plus généraux, par exemple : un allongement modeste de la vie à un coût potentiellement très élevé, l'attitude souhaitable devant des données de qualité modestes quand nous savons pertinemment qu'il serait illusoire d'espérer la publication de données de meilleure qualité, la difficulté de comparer le traitement des maladies chroniques avec celui des maladies aiguës.

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

C'est dans cette perspective que l'INESSS a pris en considération des éléments issus d'une recension ciblée des écrits sur le concept de justice distributive ainsi que sur différents éléments issus d'une analyse ciblée des médias et des médias sociaux face aux traitements en oncologie

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

ainsi qu'à la question de l'accès aux soins de santé. Il s'agit d'une démarche préliminaire qui doit être abordée de façon critique et en tenant compte de ses limites méthodologiques. La perspective citoyenne n'est pas le simple reflet des valeurs et jugements ambiants. Bien que l'exercice soit périlleux, faute de pouvoir réunir des citoyens et de mettre en place les conditions idéales d'une délibération en termes de représentation et d'information, ce point de vue doit être construit de façon critique en imaginant quel serait le point de vue d'un citoyen soucieux du bien commun, indépendant et informé.

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

L'INESSS estime qu'il est crucial, lorsqu'il évalue l'opportunité d'inscrire un médicament dans la perspective du citoyen, d'apprécier le coût d'opportunité d'une nouvelle stratégie thérapeutique et le bienfait clinique qu'il peut procurer; et de mettre en évidence les renoncements que tout choix implique, donc les gains en santé qui pourraient être atteints avec la même somme dans d'autres maladies. Ne lui appartient pas de procéder à l'analyse pour d'autres domaines, néanmoins, l'INESSS, en valorisant la perspective citoyenne, met en évidence que le décideur public ne peut échapper à l'exercice risqué, mais inévitable de pondérer le gain en santé obtenu avec une nouvelle thérapie à ce qui pourrait être créé dans d'autres situations. La transparence des processus, des informations, des jugements quant à la qualité et la disponibilité de l'information pavent la voie au respect de décisions reposant souvent sur des données comportant de nombreuses incertitudes et qui doivent pourtant servir à trancher dans les domaines les plus sensibles : la vie, la mort, la souffrance.

À cet égard, prenant acte de cet a priori, l'INESSS est d'avis qu'aux yeux d'un citoyen il serait raisonnable de convenir que Gazyva<sup>MC</sup>, utilisé en association avec le chlorambucil, représente une option clinique qui peut être jugée importante, puisqu'elle permet de répondre à une condition clinique mortelle, en offrant, pour certains patients, quelques mois de vie de plus.

#### **Délibération sur l'ensemble des critères prévus à la loi**

Les membres du CSEMI sont unanimement d'avis qu'il est raisonnable d'inscrire Gazyva<sup>MC</sup> sur la *Liste de médicaments – Établissements* pour le traitement de première intention de la LLC chez les patients qui ne sont pas admissibles à recevoir une chimiothérapie à base de fludarabine. Cependant, seule une indication reconnue comprenant des mesures strictes d'utilisation peut s'avérer un choix raisonnable et responsable. La recommandation unanime des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

#### **Motifs de la position unanime :**

- Les résultats proviennent d'une étude ayant un niveau de preuve élevé.

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



- L'association obinutuzumab/chlorambucil prolonge la survie médiane sans progression de 15,6 mois comparativement au chlorambucil seul et de 11,5 mois par rapport à l'association rituximab/chlorambucil. L'ampleur de ces gains est jugée cliniquement importante.
- L'ajout de l'obinutuzumab au chlorambucil permet à une proportion significative de patients d'obtenir une réponse tumorale objective, incluant davantage de réponse complète, comparativement au chlorambucil seul ou à l'association rituximab/chlorambucil.
- L'ajout de l'obinutuzumab au chlorambucil diminue le risque de décès par rapport au chlorambucil seul. Par contre, il n'y a pas de différence sur ce paramètre entre les groupes obinutuzumab/chlorambucil et rituximab/chlorambucil.
- L'association obinutuzumab/chlorambucil permet également de retarder le délai avant l'administration d'un traitement de deuxième intention.
- L'ajout de l'obinutuzumab au chlorambucil entraîne davantage d'effets indésirables, principalement des réactions lors de la perfusion et des troubles d'ordre hématologique comparativement au chlorambucil seul ou à l'association rituximab/chlorambucil, mais ceux-ci peuvent être pris en charge.
- La qualité de vie des patients recevant l'association obinutuzumab/chlorambucil apparaît semblable à celle des patients recevant la combinaison rituximab/chlorambucil.
- L'association obinutuzumab/chlorambucil représente une nouvelle option thérapeutique pour le traitement de première intention de la LLC. Cette thérapie comblerait un besoin de santé jugé important à ce stade de la maladie chez les patients qui ne sont pas admissibles à recevoir une chimiothérapie à base de fludarabine.
- Le coût de traitement d'un patient atteint de LLC avec l'association obinutuzumab/chlorambucil est élevé. Cependant, le rapport entre le coût et l'efficacité de cette association comparativement au chlorambucil seul ou à la combinaison rituximab/chlorambucil est jugé acceptable.
- L'usage de l'association obinutuzumab/chlorambucil pour cette indication conduit à un impact budgétaire d'environ 12,5 M\$ sur 3 ans sur le budget des établissements.

#### PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Eichhorst BF, Busch R, Stilgenbauer S, et coll.** First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2009 Oct 15;114(16):3382-91.
- **Goede V, Fischer K, Busch R, et coll.** Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med* 2014 Mar 20;370(12):1101-10.
- **Goede V, Fischer K, Engelke A, et coll.** Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: Updated results of the CLL11 study. *Leukemia*. [En ligne. Page publiée le 30 janvier 2015] DOI: 10.1038/leu.2015.14.
- **Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et coll.** Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia : a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* 2008; 111(12):5446-56.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux.** Accessibilité à des médicaments anticancéreux à caractère jugé prometteur : État des lieux et bilan du projet pilote. Septembre 2012. <http://www.inesss.qc.ca/>
- **Komas CE, Shingler SL, Samanta K et coll.** Health state utilities for chronic lymphocytic leukemia: importance of prolonging progression-free survival. *Leuk Lymphoma* 2015 Jan 14:1-7.

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

- **Ladzynski P, Molik M, Foltynski P.** A network meta-analysis of progression free survival and overall survival in first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Treat Rev.* [En ligne. Page publiée le 4 décembre 2014] DOI: 10.1016/j.ctrv.2014.11.004.

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

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