

IMBRUVICA^{MC} – Leucémie lymphoïde chronique

JUILLET 2015

Marque de commerce : Imbruvica
Dénomination commune : Ibrutinib
Fabricant : Janss. Inc
Forme : Capsule
Teneur : 140 mg

Avis d'inscription sur les listes de médicaments – Médicament d'exception – Avec conditions

Recommandation

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Imbruvica^{MC} sur les listes de médicaments pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC), si la condition suivante est respectée et selon les indications reconnues proposées, et cela, dans le but d'assurer à l'ensemble des citoyens un accès équitable et raisonnable aux soins de santé.

Condition

- Atténuation du fardeau économique visant à rendre le rapport entre son coût et son efficacité acceptable.

Indications reconnues

Les indications reconnues proposées pour le paiement de l'ibrutinib seraient les suivantes :

- ◆ pour le traitement de deuxième intention ou plus de la leucémie lymphoïde chronique chez les personnes :
 - qui ne sont pas admissibles à recevoir un traitement ou une réadministration d'un traitement contenant un analogue des purines pour l'une des raisons suivantes :
 - état de santé trop précaire notamment en raison d'un âge avancé, d'une fonction rénale altérée ou d'un score total supérieur ou égal à 6 sur l'échelle Cumulative Illness Rating Scale (CIRS));
 - intervalle sans progression de moins de 36 mois à la suite d'un traitement combinant la fludarabine et le rituximab;
 - délétion 17p;
 - intolérance sérieuse;
 - et
 - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

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).

Lors des demandes subséquentes, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie. Le statut de performance selon l'ECOG doit demeurer à 0 ou 1.

L'autorisation est donnée pour une dose maximale quotidienne de 420 mg.

- ◆ pour le traitement de première intention de la leucémie lymphoïde chronique chez les personnes présentant une délétion 17p :
 - symptomatiques et nécessitant un traitement;
et
 - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

Lors des demandes subséquentes, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie. Le statut de performance selon l'ECOG doit demeurer à 0 ou 1.

L'autorisation est donnée pour une dose maximale quotidienne de 420 mg.

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

À l'intention du public

Imbruvica^{MC} 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 notamment recevoir Rituxan^{MC} avec du chlorambucil.

Pour pouvoir recevoir Imbruvica^{MC}, les personnes atteintes d'une LLC doivent avoir déjà reçu au moins un traitement, mais ne pas pouvoir recevoir la fludarabine. Imbruvica^{MC} peut également être donné aux personnes qui ont une mutation du gène 17p mais qui n'ont jamais reçu de traitement.

La recommandation de l'INESSS sur la valeur thérapeutique d'Imbruvica^{MC} est principalement basée sur une étude de bonne qualité. Les résultats de cette étude montrent qu'Imbruvica^{MC} retarde la progression de la maladie comparativement à Arzerra^{MC}, un autre médicament anticancéreux, mais qui n'est pas inscrit sur les listes de médicaments. De plus, un nombre élevé de personnes obtiennent des bénéfices grâce à Imbruvica^{MC}. Enfin, ce médicament semble également prolonger la vie des patients de façon importante.

Le coût de traitement par patient avec Imbruvica^{MC} est très élevé. De plus, le rapport entre son coût et son efficacité (les effets réels sur la durée de vie et la qualité de vie) est aussi très élevé lorsqu'il est comparé aux autres traitements de la LLC. Par ailleurs, comme le prix d'Imbruvica^{MC} est très élevé, l'INESSS estime qu'il nécessiterait un budget de plus de 52 millions de dollars sur 3 ans pour traiter les patients qui en auraient besoin.

L'INESSS est conscient que de prolonger la vie de quelques mois est un argument majeur pour les patients. Mais dans un contexte de ressources limitées, il doit émettre des recommandations pour que ces ressources soient investies de façon responsable afin de permettre d'aider le plus de patients possibles dans l'ensemble du système de santé. Dans ce cas, puisque le prix d'Imbruvica^{MC} est élevé par rapport aux bienfaits qu'il apporte et que les coûts qu'il entraînerait sont élevés, l'INESSS juge plus responsable que le fabricant contribue à la diminution du fardeau économique sur le système de santé.

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

Évaluation

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

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'ibrutinib est un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton (BTK). Cette dernière est l'une des molécules essentielles des voies de signalisation du récepteur de l'antigène des lymphocytes B. Cette voie est notamment impliquée dans la prolifération, la survie et l'écotaxie des lymphocytes B. L'ibrutinib s'administre par voie orale et est indiqué « pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC), y compris en présence d'une délétion 17p, chez les patients qui ont reçu au moins un traitement antérieur, ou comme traitement de première intention de la LLC en présence d'une délétion 17p ».

Il s'agit de la première évaluation d'Imbruvica^{MC} par l'INESSS. Le fabricant demande qu'il soit remboursé pour le traitement de la LLC et du lymphome à petits lymphocytes (LPL) en présence ou en absence de la délétion 17p chez les patients qui ont reçu au moins un traitement antérieur et qui ne peuvent être traités ou traités de nouveau par des analogues des purines.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

La LLC est un cancer hématologique grave impliquant les lymphocytes B, dont la progression est variable d'une personne atteinte à l'autre, mais souvent lente. Le LPL est un autre cancer à lymphocytes B classifié par l'Organisation mondiale de la Santé comme une LLC présentant un tableau clinique différent. 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 fréquemment atteinte de comorbidités. En présence d'une maladie asymptomatique, un suivi clinique est privilégié, tandis qu'en présence d'une progression ou de l'apparition de symptômes, un traitement est amorcé. L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, qui a un potentiel curatif, est une option considérée, mais elle s'adresse à un pourcentage limité de personnes (rémission complète, bon état de santé global). Ainsi, pour la majorité des patients, le traitement de la LLC demeure à visée palliative dans le but de maintenir ou d'améliorer la qualité de vie, et de prolonger la survie. L'âge, le statut de performance, le délai avant la progression, les comorbidités et la préférence des patients sont des facteurs qui influencent le choix du traitement. Les personnes qui ont déjà reçu un traitement et qui ne peuvent être traitées ou traitées de nouveau par des analogues des purines, notamment la fludarabine (Fludara^{MC} et version générique) ont peu d'options thérapeutiques. Actuellement, l'association rituximab

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).

(Rituxan^{MC})/chlorambucil (Leukeran^{MC}) leur est administrée. D'autres traitements sont également considérés, notamment les protocoles CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone) ou R-CHOP (rituximab et CHOP), la bendamustine (Treanda^{MC}) en association avec le rituximab ainsi que le chlorambucil en monothérapie ou en association avec la prednisone. Aucun des traitements administrés en deuxième intention ou plus n'est toutefois homologué par Santé Canada pour traiter cette condition.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude de phase III RESONATE (Byrd 2014) est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Une étude de phase Ib/II et sa mise à jour ont également été considérées (Byrd 2013, 2015).

L'étude RESONATE est un essai multicentrique, à répartition aléatoire et à devis ouvert qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'ibrutinib à celles de l'ofatumumab. Cette étude a été réalisée chez 391 adultes atteints d'une LLC (n = 373) ou d'un LPL (n = 18). Ceux-ci ne pouvaient être traités ou retraités avec un analogue des purines, mais devaient avoir reçu au moins un traitement antérieur, présentaient une délétion 17p ou non, un indice fonctionnel selon l'ECOG de 0 ou 1 et une espérance de vie de plus de 4 mois. L'ibrutinib était administré par voie orale à raison de 420 mg une fois par jour jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. L'ofatumumab était administré par voie intraveineuse à raison d'une dose d'induction de 300 mg à la semaine 1, suivie d'une dose de 2 000 mg hebdomadaire de la semaine 2 à la semaine 7, puis d'une dose de 2 000 mg toutes les 4 semaines de la semaine 8 à la semaine 24, pour un maximum de 12 doses. En présence d'effets indésirables significatifs liés aux traitements, leur administration pouvait être interrompue temporairement ou la dose pouvait être ajustée (ibrutinib seulement). Après un amendement au protocole, les patients du groupe ofatumumab ont pu recevoir l'ibrutinib à la progression de la maladie (*crossover*). Une analyse intermédiaire de la survie sans progression était prévue au protocole. Celle-ci a été effectuée lorsqu'environ 83 % du nombre total d'événements prévus témoignant de la progression ont été observés. À la suite de cette analyse, le comité indépendant de surveillance a recommandé la levée de l'insu puisque les critères d'arrêt préétablis étaient satisfaits. L'objectif d'évaluation principal était la survie sans progression évaluée par un comité indépendant. Les principaux résultats, obtenus sur la population en intention de traiter après un suivi médian de 9,4 mois, sont les suivants.

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

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

	Ibrutinib (n = 195)	Ofatumumab (n = 196)	RRI (IC95 %) ^a ou RC (IC95 %) ^b , valeur p
Ensemble de la population			
Survie médiane sans progression ^c	Non atteinte	8,1 mois	0,22 (0,15 à 0,32) ^a p < 0,001
Survie médiane sans progression ^d	n.d.	n.d.	0,13 (0,09 à 0,21) ^a p < 0,001
Survie médiane globale	Non atteinte	Non atteinte	0,43 (0,24 à 0,79) ^a p = 0,005
Décès ^e	8,2 %	16,8 %	n.d.
Taux de réponse objective ^{c,f}	43 %	4 %	17,4 (8,1 à 37,3) ^b p < 0,001
Taux de réponse objective comprenant réponse partielle avec lymphocytose (RPL) ^{c,g}	63 %	4 %	n.d.
Patients présentant une délétion 17p (30 % de la population totale)			
Survie médiane sans progression avec la délétion 17p ^c	Non atteinte (n = 63)	5,8 mois (n = 64)	0,25 (0,14 à 0,45) ^a p < 0,001
Taux de réponse objective ^{c,f,h}	48 %	5 %	n.d.
Taux de réponse objective comprenant réponse partielle avec lymphocytose (RPL) ^{c,g,h}	67 %	5 %	n.d.

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

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

c Résultats d'évaluation du comité indépendant

d Résultats d'évaluation des investigateurs

e Pourcentage de patients

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

g La lymphocytose est une augmentation temporaire ≥ 50 % des lymphocytes survenant en début de traitement. Elle se résout généralement en quelques semaines et n'est pas considérée comme une progression de la maladie.

h Ces données proviennent de la monographie de produit, 2014.

n.d. Résultat 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 la réponse au traitement a été évaluée par un comité indépendant selon des critères reconnus.
- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci ont reçu de 1 à 13 traitements antérieurement (médiane = 2 (ibrutinib) contre 3 (ofatumumab)). Environ 30 % ont une délétion du gène 17p et 5 % ont un diagnostic de LPL.
- Les sujets sont généralement bien répartis entre les groupes, bien qu'il y ait des disparités quant à la proportion de patients ayant reçu au moins 3 lignes de traitement (53 % contre 46 %), ayant des ganglions > 5 cm (64 % contre 52 %) et au délai depuis la dernière thérapie (8 mois contre 12 mois) dans le groupe ibrutinib comparativement au groupe ofatumumab. Les experts sont toutefois d'avis que cela devrait favoriser ce dernier.

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

- La population étudiée est représentative de celle qui serait traitée au Québec à ce stade de la maladie.
- L'objectif d'évaluation principal, la survie sans progression, est jugé pertinent pour évaluer l'efficacité de ce traitement.
- Le traitement comparateur choisi, l'ofatumumab, n'a jamais fait l'objet d'une évaluation officielle par l'INESSS. Son efficacité a été appréciée dans le contexte de cette évaluation. Il est jugé acceptable notamment en raison de l'absence de traitement standard reconnu en deuxième intention ou plus. Notons que l'ofatumumab est un traitement reconnu par Santé Canada à cette intention de traitement. Toutefois, étant donné le faible niveau de preuve de l'étude ayant permis à Santé Canada de lui octroyer un avis de conformité (Wierda 2011), les experts consultés ne peuvent se prononcer sur l'ampleur de l'efficacité de l'ofatumumab.

Les résultats démontrent que l'ibrutinib améliore la survie médiane sans progression comparativement à l'ofatumumab chez les patients atteints de LLC réfractaire ou récidivante. La médiane de survie sans progression n'est pas atteinte chez les patients recevant l'ibrutinib tandis qu'elle est de 8,1 mois chez ceux recevant l'ofatumumab. Cela correspond à une diminution de 78 % du risque de progression ou de décès, ce qui est jugé important et cliniquement significatif. Les résultats sur la survie médiane sans progression observés par les investigateurs appuient ceux du comité indépendant. L'INESSS est toutefois d'avis que l'ampleur de l'effet est empreinte d'une grande incertitude en raison de la courte durée de suivi et de la non-atteinte de la médiane. Par ailleurs, les résultats d'analyses prédéfinies montrent que l'effet favorable de l'ibrutinib est observé indépendamment des caractéristiques de base des patients, notamment la présence d'une délétion 17p ou la résistance à un traitement avec un analogue des purines.

Pour ce qui est de la survie globale, la médiane n'est atteinte dans aucun des groupes et un suivi à plus long terme est nécessaire afin de bien évaluer ce paramètre. Cependant, malgré l'immaturation des données et le *crossover* (29 %), une diminution de 57 % du risque de décès en faveur de l'ibrutinib est observée après un suivi médian de 9,4 mois. Enfin, l'ibrutinib permet à une proportion significative de patients d'obtenir une réponse tumorale objective comparativement à l'ofatumumab (43 % contre 4 %). De plus, 39 patients additionnels (20 %) ayant reçu l'ibrutinib ont obtenu une réponse objective avec lymphocytose. Il est toutefois à noter qu'aucun patient n'a présenté de réponse complète.

Quant à l'innocuité, les principaux effets indésirables de tous grades les plus fréquemment rapportés avec l'ibrutinib sont la diarrhée (48 %), les nausées (26 %), la pyrexie (24 %), l'anémie (23 %), les neutropénies (22 %), les infections (70 %) et les saignements (44 %). Le pourcentage d'effets indésirables de grade 3 ou 4 est supérieur dans le groupe ibrutinib comparativement au groupe ofatumumab (51 % contre 39 %). Ceux d'intérêt particulier incluent les diarrhées et la fibrillation auriculaire. En ce qui a trait à la fréquence des abandons en raison des effets indésirables, elle est identique dans les deux groupes (4 % contre 4 %). De l'avis des experts, la prise en charge des effets indésirables, notamment par une interruption temporaire du traitement ou une réduction de dose, permet d'en réduire la gravité et la fréquence. Aucune donnée de qualité de vie n'est rapportée.

L'étude de Byrd (2013) est un essai de phase Ib/II à devis ouvert, multicentrique et non comparatif, qui a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'ibrutinib chez 132 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).

atteints d'une LLC ou d'un LPL. La plupart d'entre eux présentaient une maladie récidivante ou réfractaire (n = 101), les autres n'avaient jamais reçu de traitement (n = 31). Une mise à jour de cette étude a été réalisée après un suivi médian de 3 ans (Byrd 2015). Les résultats de celle-ci montrent que le taux de réponse objective, évalué par les investigateurs selon les critères de l'International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) de 2008 modifiés (Hallek 2008, 2012), est de 89 %, dont 11 % de réponse complète. Le temps médian pour atteindre la meilleure réponse est de 7,4 mois (1,7 mois à 42,5 mois). Par ailleurs, les médianes de survie sans progression et de survie globale ne sont pas atteintes. Bien que des données à plus long terme soient nécessaires, la maladie n'a pas progressé chez 69 % des patients à 30 mois. Chez les patients présentant une délétion 17p (n = 34), le taux de réponse objective est de 79 %, la survie médiane sans progression, de 28,1 mois et la survie médiane globale n'est, quant à elle, pas atteinte. Il est toutefois difficile de tirer des conclusions de cette étude en raison de son faible niveau de preuve.

Traitement de première intention chez les patients présentant une délétion 17p

Les études examinées lors de cette évaluation ont été réalisées en deuxième intention de traitement ou plus chez des patients atteints d'une LLC ou d'un LPL ne pouvant être traités ou retraités avec un analogue des purines. Aucune donnée n'est disponible en première intention de traitement. Toutefois, les patients présentant une délétion 17p ont un très mauvais pronostic. Les traitements administrés en première intention, notamment les associations fludarabine/cyclophosphamide/rituximab (FCR) ou bendamustine/rituximab ont une efficacité limitée chez ces patients, avec une survie médiane sans progression d'approximativement 7 mois à 11 mois (Fischer 2012, Hallek 2010). Les bénéfices de ces traitements sont également peu importants cliniquement chez des patients atteints d'une maladie récidivante ou réfractaire (Badoux 2011, Fischer 2011). Malgré toutes les limites inhérentes aux comparaisons inter-études, les bénéfices sur la survie sans progression semblent plus importants avec l'ibrutinib en deuxième intention ou plus chez des patients fortement prétraités avec de mauvais facteurs pronostiques qu'avec les traitements utilisés en première intention ou en présence d'une maladie récidivante ou réfractaire. Toutefois, l'INESSS ne peut se prononcer sur l'ampleur du bénéfice potentiel de l'ibrutinib administré en première intention.

Besoin de santé

Jusqu'à présent, il n'existe pas de traitement de référence pour les patients atteints d'une LLC réfractaire ou récidivante. Quelques protocoles de chimiothérapie ou d'immuno-chimiothérapie peuvent être tentés, mais leurs résultats sont très variables, leurs bénéfices généralement peu significatifs et leur toxicité souvent importante. L'ibrutinib représente donc une nouvelle option thérapeutique en deuxième intention ou plus de la LLC chez les patients qui ne peuvent pas recevoir un traitement à base d'un analogue des purines. Cette nouvelle option entraîne des bénéfices majeurs et par conséquent, comblerait un besoin de santé jugé important à ce stade de la maladie.

Certains sous-groupes de patients atteints d'une LLC ont un pronostic particulièrement sombre, notamment ceux présentant une délétion 17p. Chez ces patients, la maladie est agressive et réfractaire à la plupart des traitements, et ce, même en première intention. En effet, les traitements utilisés tels le protocole FCR et la bendamustine sont peu efficaces chez ces patients. Ainsi, à défaut d'options thérapeutiques efficaces, ils reçoivent des traitements dont le ratio risques/bénéfices est souvent défavorable. Par conséquent, l'ibrutinib comblerait un besoin

<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>

de santé jugé très important. 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'ibrutinib satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de deuxième intention ou plus de la LLC chez les patients qui ne sont pas admissibles à recevoir un traitement à base d'un analogue des purines et pour le traitement de première intention de la LLC chez les patients présentant une délétion 17p.

Motifs de la position unanime

- Les résultats de l'étude RESONATE, de bonne qualité méthodologique, permettent de reconnaître les bénéfices cliniques de l'ibrutinib.
- Les résultats démontrent que l'ibrutinib améliore la survie médiane sans progression comparativement à l'ofatumumab chez les patients atteints de LLC en deuxième intention de traitement ou plus (médiane non atteinte contre 8,1 mois). Cela correspond à une diminution de 78 % du risque de progression ou de décès, ce qui est jugé cliniquement important.
- Les données ne permettent pas de tirer de conclusions quant à l'effet de l'ibrutinib sur la survie globale. Toutefois, malgré l'imaturité des données, une diminution du risque de décès en faveur de l'ibrutinib est observée.
- Le pourcentage de personnes ayant une réponse objective est élevé.
- Les effets indésirables de l'ibrutinib sont importants, mais leur prise en charge permet d'en réduire la gravité et la fréquence.
- L'ibrutinib représente une nouvelle option thérapeutique pour le traitement de deuxième intention ou plus de la LLC chez les patients qui ne sont pas admissibles à une chimiothérapie à base d'un analogue des purines. Il comblerait un besoin de santé jugé important.
- Les options thérapeutiques actuellement disponibles en première intention, notamment le protocole FCR et la bendamustine, sont peu efficaces chez les patients atteints d'une LLC présentant une délétion 17p. Ces patients ont un mauvais pronostic et à défaut d'options thérapeutiques efficaces, ils reçoivent ces traitements dont le ratio risques/bénéfices est souvent défavorable. Bien que l'on ne dispose pas de données en première intention, son efficacité en deuxième intention ou plus chez des patients fortement prétraités avec un mauvais pronostic laisse présager de son utilité à cette intention. Pour ces patients, l'ibrutinib comblerait un besoin de santé jugé très important à ce stade de la maladie.

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

Le prix d'un comprimé de 140 mg d'ibrutinib est de 90,65 \$. Le coût pour un cycle de traitement de 28 jours est de 7 615 \$. Il est supérieur à celui de l'association rituximab/chlorambucil (3 283 \$ à 4 207 \$), utilisée en clinique, administrée en deuxième intention ou plus pour un cycle de 28 jours. Il est à noter que ces médicaments sont administrés pour un maximum de 6 cycles contrairement à l'ibrutinib qui est administré jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable.

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

Traitement de deuxième intention ou plus

Du point de vue pharmacoéconomique, une étude non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a pour objectif d'estimer les ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels de l'ibrutinib comparativement à un ensemble de traitements utilisés à ce stade de la maladie pour le traitement des patients atteints de LLC qui ont reçu au moins un traitement antérieur et qui ne sont pas admissibles au traitement avec un analogue des purines. Cette analyse :

- se base sur un modèle de Markov où l'évolution de la maladie est simulée selon 3 états de santé, soit la survie sans progression, la survie après la progression de la maladie et le décès;
- porte sur un horizon temporel de 10 ans représentant un horizon à vie pour la quasi-totalité des patients;
- s'appuie principalement sur les résultats cliniques de l'étude RESONATE (Byrd 2014);
- inclut les valeurs d'utilité pour l'état de survie sans progression obtenues de l'étude RESONATE. Les valeurs d'utilité pour l'état de survie après la progression, les gains d'utilité attribués aux répondants et la perte d'utilité attribuée aux effets indésirables sont issues de données de la littérature et validées par l'opinion d'experts;
- est réalisée selon une perspective d'un ministère de la santé où sont considérés notamment les coûts des médicaments et de leur administration, du suivi médical, de la prise en charge des effets indésirables et des traitements subséquents. Faute de données portant sur les coûts en perte de productivité, la perspective sociétale n'a pas été soumise.

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'ibrutinib comparativement à l'ensemble des traitements utilisés à ce stade de la maladie, pour le traitement des patients atteints de LLC, qui ont reçu au moins un traitement antérieur et qui ne sont pas admissibles au traitement par un analogue des purines pour un horizon temporel de 10 ans et selon la perspective d'un ministère de la santé

Ibrutinib comparativement à	Année de vie différentielle moyenne par patient	QALY différentiel moyen par patient	Coût différentiel total moyen par patient
Fabricant			
Ensemble des traitements utilisés à ce stade de la maladie ^a	■	■	■ \$
Ratio coût-efficacité différentiel	■ \$/année de vie gagnée		
Ratio coût-utilité différentiel	■ \$/QALY gagné		
Analyses de sensibilité			
Univariées	■ \$/QALY gagné à ■ \$/QALY gagné		
Probabilistes	La probabilité est de ■ % que le ratio soit inférieur à 50 000 \$/QALY gagné et de ■ % qu'il soit inférieur à 100 000 \$/QALY gagné.		
INESSS			
Ensemble des traitements utilisés à ce stade de la maladie ^b	1,75	1,22	149 210 \$
Ratio coût-efficacité différentiel	85 287 \$/année de vie gagnée		
Ratio coût-utilité différentiel	122 716 \$/QALY gagné		
Analyses de sensibilité			
Univariées ^c	84 984 \$/QALY gagné à 337 274 \$/QALY gagné		
Probabilistes	La probabilité est de 0 % que le ratio soit inférieur à 50 000 \$/QALY gagné et de 23 % qu'il soit inférieur à 100 000 \$/QALY gagné.		
Autres ratios coût-efficacité différentiels	12 128 \$ par mois additionnel de survie sans progression 262 606 \$ par patient additionnel ayant eu une réponse tumorale objective		

- a Comprend diverses options thérapeutiques utilisées en deuxième intention ou plus selon des proportions d'usage établies par le fabricant
- b Comprend diverses options thérapeutiques utilisées en deuxième intention ou plus au Québec selon des proportions d'usage établies par les experts consultés par l'INESSS
- c Ratios obtenus en retenant une valeur d'utilité inférieure pour l'état de survie sans progression et la borne inférieure (0,238) et supérieure (0,789) de l'intervalle de confiance à 95 % des risques instantanés de la survie globale de l'étude RESONATE

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'ibrutinib procure des bénéfices cliniques qui justifient son coût de traitement beaucoup plus élevé par rapport à celui de l'ensemble des traitements utilisés à ce stade de la maladie.

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

- Traitements subséquents : Dans le scénario de base du fabricant, le rituximab en monothérapie ou en association avec la bendamustine ainsi que le protocole CHOP peuvent être administrés comme traitement de troisième intention ou plus. L'INESSS s'est questionné sur les pratiques existantes au Québec ; selon les experts consultés, ces

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).

traitements ne sont plus administrés à ce stade de la maladie. Ainsi, ils ne sont pas retenus comme traitements subséquents.

- **Survie sans progression :** La valeur moyenne retenue dans le modèle est incertaine. Pour les patients qui reçoivent le traitement avec l'ibrutinib, elle est estimée à ■■■ mois par le fabricant. À cet effet, l'INESSS juge qu'elle pourrait être sous-estimée alors que 69 % des patients n'avaient pas progressé à 30 mois dans l'étude de Byrd (2015). Sur cette base, le ratio obtenu pourrait être plus élevé que celui estimé dans le scénario de base de l'INESSS.
- **Analyses de sensibilité :** Des analyses de sensibilité univariées ont été effectuées pour juger l'ampleur de l'incertitude entourant le gain de survie globale et les valeurs d'utilité employées pour l'état de survie sans progression.

Les ratios estimés par le fabricant sont jugés élevés. Les principaux paramètres modifiés font en sorte que les ratios s'en trouvent affectés légèrement à la hausse et au-dessus des valeurs habituellement jugées acceptables en tenant compte de l'historique des évaluations des médicaments anticancéreux et du fardeau de morbidité et de mortalité de la maladie. Par ailleurs, l'imprécision entourant les valeurs de survie sans progression et de survie globale retenues dans le modèle pourrait faire augmenter le ratio de manière significative. Ainsi, le rapport entre le coût et l'efficacité de l'ibrutinib comparativement à l'ensemble des traitements utilisés à ce stade de la maladie n'est pas jugé acceptable.

Traitement de première intention chez les patients présentant une délétion 17p

Les options thérapeutiques actuellement disponibles en première intention sont peu efficaces chez les patients atteints d'une LLC présentant une délétion 17p. Ces patients ont un mauvais pronostic et à défaut d'options thérapeutiques efficaces, ils reçoivent ces traitements dont le ratio risques/bénéfices est souvent défavorable. Bien que l'on ne dispose pas de données en première intention, son efficacité chez des patients fortement prétraités avec un mauvais pronostic est extrapolée à cette intention. Par conséquent, malgré l'incertitude, les conclusions pharmacoéconomiques précédentes pour la deuxième intention s'appliquent à cette population.

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'ibrutinib comparativement à l'ensemble des traitements utilisés à ce stade de la maladie. Il s'agit des ratios différentiels suivants :

- 12 128 \$ par mois additionnel de survie sans progression;
- 262 606 \$ par patient additionnel ayant eu une réponse tumorale objective.

Chacun de ces ratios doit être interprété comme étant les coûts supplémentaires associés à l'usage de l'ibrutinib par rapport à l'ensemble des traitements utilisés à ce stade de la maladie pour obtenir une unité additionnelle des variables d'efficacité retenues. Malgré les limites de telles comparaisons, ces ratios sont jugés élevés comparativement à ceux estimés précédemment pour d'autres médicaments anticancéreux au sens des orientations proposées par l'INESSS pour l'évaluation des médicaments anticancéreux (INESSS 2012).

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).

Conclusion sur les aspects économique et pharmacoéconomique

En somme, selon l'INESSS, le ratio coût-efficacité différentiel de l'ibrutinib est de 85 287 \$/année de vie gagnée par rapport à l'ensemble des traitements utilisés à ce stade de la maladie. Pour sa part, le ratio coût-utilité différentiel est de 122 716 \$/année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné). Ces ratios sont jugés élevés. D'autres indicateurs pharmacoéconomiques ont été considérés pour apprécier l'efficiences de l'ibrutinib, mais ils sont aussi jugés élevés.

Pour l'ensemble de ces raisons, l'INESSS considère que l'ibrutinib ne représente pas une option de traitement efficiente pour ces indications et ainsi qu'il ne satisfait pas 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'analyse d'impact budgétaire soumise par le fabricant porte sur l'inscription de l'ibrutinib pour les patients atteints de LLC qui ont déjà reçu au moins un traitement et qui ne sont pas considérés comme de bons candidats pour un traitement à base de fludarabine. L'analyse est basée sur des données épidémiologiques relatives à l'incidence et à la prévalence de la maladie spécifiques au Québec.

À partir d'une prévalence estimée sur sept ans, il est présumé que ■ % des cas seraient symptomatiques et recevraient un traitement. De plus, il a été supposé que ■ % auraient déjà reçu au moins un traitement auparavant. Le fabricant émet l'hypothèse que ■ % des patients seraient susceptibles de ne pas recevoir un traitement à base de fludarabine, et donc d'être admissibles pour recevoir l'ibrutinib. De plus, il estime que ■ % de ces patients seraient couverts par le régime public.

Le fabricant anticipe que des parts de marché de ■ %, ■ % et ■ % seraient détenues par l'ibrutinib. Ces parts proviendraient du transfert des patients recevant l'un des schémas thérapeutiques suivants : ■. Au total, cela correspond à ■, ■ et ■ patients qui seraient traités avec l'ibrutinib au cours des trois premières années suivant son inscription. Il a été supposé que la durée moyenne de traitement par patient serait de ■ mois. Le taux d'observance serait de ■ %, ■ % et ■ % au cours des trois premières années.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquentement, 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).

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

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant ^a	RAMQ	\$	\$	\$	\$
	Établissements	\$	\$	\$	\$
	Analyses de sensibilité ^b	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			\$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés			\$
INESSS	RAMQ ^c	12 527 009 \$	20 987 204 \$	23 359 937 \$	56 874 150 \$
	Établissements	-1 506 741 \$	-1 519 017 \$	-1 751 541 \$	-4 777 299 \$
	Analyses de sensibilité ^b	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			35 106 004 \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés			68 234 479 \$

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

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

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

L'INESSS est d'avis que l'évaluation réalisée par le fabricant est sous-estimée. Malgré que la majorité de ses hypothèses soient jugées réalistes, certaines ont été modifiées :

- Le pourcentage des patients qui ne peuvent recevoir un traitement à base de fludarabine serait plus élevé.
- Les parts de marché détenues par l'ibrutinib proviendraient uniquement de l'association rituximab/chlorambucil et elles seraient supérieures au cours des 2 premières années.
- Le taux d'observance serait beaucoup plus élevé.
- Les patients présentant une délétion 17p traités en première intention avec l'ibrutinib seraient inclus.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels d'environ 56,9 M\$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ pour les 3 premières années suivant l'inscription de l'ibrutinib à la section des médicaments d'exception. Toutefois, son inscription entraînerait des économies d'environ 4,8 M\$ pour le budget des établissements pour la même période. Donc au total, des coûts additionnels d'environ 52,1 M\$ (moyenne de 17,4 M\$/an) pourraient s'ajouter. Ces estimations se basent sur 132, 221 et 246 patients par année au cours des 3 premières années (nombre moyen annuel de 200 patients) traités avec l'ibrutinib.

Toutefois, lorsque l'INESSS prend en considération que l'ibrutinib est actuellement remboursé pour cette indication pour certaines personnes dans le cadre de la mesure du patient d'exception du régime général, l'impact budgétaire net pour la RAMQ de l'inscription de l'ibrutinib pourrait s'avérer inférieur (19 patients en 3 mois).

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

L'inscription de l'ibrutinib, dont le coût de traitement individuel est très élevé, représente un coût d'opportunité annuel moyen pour le système de santé québécois estimé à 17,4 M\$ pour le traitement de 200 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.

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'ibrutinib – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 17 365 617 \$

Comparaison	Coût additionnel annuel moyen par patient	Nombre de personnes ciblées
Coûts en médicaments		
Traitement de la LLC avec l'ibrutinib	86 828 \$	200
Coûts en soins de santé		
Équivalent en soins infirmiers pour les soins à domicile	1 001 \$	17 348
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	60 460 \$	287
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	68 000 \$	255
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	215 \$	80 706

Perspective du patient

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

Les patients atteints d'une LLC récidivante ou réfractaire sont confrontés à un sombre pronostic. Lorsque la maladie est en progression après un premier traitement, un état de fatigue constant et important contribue à la détérioration de la qualité de vie des patients. Les incertitudes liées au futur et l'accessibilité à de nouveaux médicaments engendrent fréquemment stress et dépression. Les patients sont souvent forcés d'interrompre leurs activités et de s'isoler socialement afin d'éviter les infections. Pour ceux ne pouvant recevoir une chimiothérapie à base de fludarabine, peu d'options thérapeutiques sont disponibles et les traitements offerts ont un niveau de toxicité important et entraînent généralement des rémissions plus courtes, ce qui est également une source de stress. Par conséquent, les patients témoignent d'un besoin pour de nouvelles thérapies efficaces et sécuritaires. Avoir la possibilité de choisir un traitement parmi diverses options offertes est considéré comme essentiel. La majorité des patients se disent prêts à tolérer des effets indésirables, pouvant être pris en charge, si cela peut améliorer leur fonctionnement quotidien global. De plus, un traitement s'administrant par voie orale constitue pour eux et leur entourage un avantage puisqu'ils n'auront pas à se rendre à l'hôpital pour le recevoir.

Perspective du clinicien

L'ibrutinib constitue une option thérapeutique novatrice, qui utilise un nouveau mécanisme d'action, pour les patients atteints d'une LLC dont la maladie est récidivante ou réfractaire et 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 ne peut, pour l'instant, être déterminée avec précision, mais il apparaît majeur. En effet, une diminution de 78 % et de 57 % des risques de progression de la maladie et de décès a été observée par rapport à l'ofatumumab, un traitement actif reconnu par Santé Canada. Le profil d'innocuité de l'ibrutinib est connu et peut être pris en charge. De plus, ce produit s'administre par voie orale, ce qui est un avantage pour le patient et nécessite moins de ressources hospitalières. Il est à noter que peu de traitements sont disponibles pour ces patients, plus particulièrement pour ceux présentant une mutation au niveau du gène 17p. Actuellement, les traitements qui peuvent être offerts se composent de chimiothérapies et

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).

d'immunothérapies. L'efficacité de ceux-ci n'a cependant pas été démontrée et de surcroît, leur toxicité en limite l'administration.

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

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

Les cliniciens sont également conscients des problèmes d'allocation des ressources qui en résultent et qui ont des conséquences directes sur les soins. Dans ce contexte, 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.

<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>

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

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

L'INESSS estime qu'il est crucial, lorsqu'il évalue l'opportunité d'inscrire un médicament dans la perspective du citoyen, d'apprécier le coût d'opportunité d'une nouvelle stratégie thérapeutique et le bienfait clinique qu'il peut procurer; et de mettre en évidence les renoncements que tout choix implique, donc les gains en santé qui pourraient être atteints avec la même somme dans d'autres maladies. Ne lui appartient pas de procéder à l'analyse pour d'autres domaines, 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 qu'Imbruvica^{MC} représente une option thérapeutique qui peut être jugée significative, puisqu'elle permet d'améliorer de façon cliniquement importante la survie médiane sans progression comparativement à l'ofatumumab chez les patients atteints de LLC en deuxième intention ou plus de traitement. Dans une perspective de justice distributive, son remboursement ne constitue pas une décision responsable, juste et équitable compte tenu du coût soumis par le fabricant. Il serait donc nécessaire que ce dernier participe à des mesures d'atténuation du fardeau économique.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus à la loi

Les membres du CSEMI sont unanimement d'avis que l'ibrutinib représente une thérapie qu'il est responsable d'inscrire sur les listes de médicaments pour le traitement de deuxième intention ou plus de la LLC, ainsi que pour le traitement de

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

première intention des personnes présentant une délétion 17p, si la condition suivante est respectée :

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

- Le ratio coût-utilité différentiel estimé par l'INESSS à 122 716 \$/QALY gagné est jugé élevé.
- La variation de ce ratio selon les analyse de sensibilité univariées (84 984 \$/QALY gagné à 337 274 \$/QALY gagné) témoigne du degré très élevé d'incertitude. Elle est en grande partie expliquée par l'absence de données cliniques à long terme.
- L'improbabilité que le ratio coût-utilité soit inférieure à 50 000 \$/QALY gagné, et la faible probabilité qu'il soit inférieur à 100 000 \$/QALY gagné (23 %).
- Une inscription qui conduirait à un impact budgétaire net important (52,1 M\$).
- Une incertitude accrue, tant du point de vue clinique que pharmacoéconomique, pour le traitement de première intention des personnes présentant une délétion 17p.

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

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.
- Les résultats démontrent que l'ibrutinib améliore de façon cliniquement significative la survie médiane sans progression comparativement à l'ofatumumab chez les patients atteints de LLC en deuxième intention ou plus de traitement.
- Le pourcentage de personnes ayant une réponse objective est élevé.
- Les effets indésirables de l'ibrutinib sont importants, mais leur prise en charge permet d'en réduire la gravité et la fréquence.
- L'ibrutinib représente une nouvelle option thérapeutique pour le traitement de deuxième intention ou plus de la LLC chez les patients qui ne sont pas admissibles à une chimiothérapie à base d'un analogue des purines ainsi que pour le traitement de première intention de la LLC chez les patients présentant une délétion 17p. Il comblerait un besoin de santé jugé important.
- Les bénéfices de l'ibrutinib sont jugés majeurs selon la perspective du patient, du clinicien et du citoyen.
- Compte tenu du coût très élevé de l'ibrutinib au regard des bénéfices apportés, le rapport entre le coût et l'efficacité est jugé défavorable.
- Il s'agit d'un produit coûteux et le nombre de personnes qui pourraient utiliser ce traitement est élevé, ce qui entraîne un impact budgétaire très important, estimé à plus de 52 M\$ sur 3 ans.

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).

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Badoux XC, Keating MJ, Wang X, et coll.** Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab chemoimmunotherapy is highly effective treatment for relapsed patients with CLL. *Blood* 2011;117(11):3016-24.
- **Brown JR, Hillmen P, O'Brien S, et coll.** Updated Efficacy Including Genetic and Clinical Subgroup Analysis and Overall Safety in the Phase 3 RESONATE™ Trial of Ibrutinib Versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic. Résumé #3331 présenté à la 57e rencontre de l'American Society of Hematology le 7 décembre 2015. <https://ash.confex.com/ash/2014/webprogram/Paper67631.html> [page consultée le 4 mars 2015]
- **Byrd JC, Brown S, O'Brien JC, et coll.** Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2014;371:213-23.
- **Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et coll.** Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2013;369:32-42.
- **Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et coll.** Three-year follow-up of treatment-naïve and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib. *Blood* 2015;Feb 19. pii: blood-2014-10-606038. [Epub ahead of print].
- **Fischer K, Cramer P, Busch R, et coll.** Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 2011;29(26):3559-66.
- **Fischer K, Cramer P, Busch R, et coll.** Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 2012;30(26):3209-16.
- **Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et coll.** Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia : a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* 2008;111(12):5446-56.
- **Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et coll.** Response assessment in chronic lymphocytic leukemia treated with novel agents causing an increase of peripheral blood lymphocytes. *Blood* 2012;June 4 (e-letter). Disponible à : <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/111/12/5446/reply>.
- **Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et coll.** Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2010;376(9747):1164-74.
- **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/>

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).