

## Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

# Zanubrutinib (Brukinsa)

**Indication** : Dans le traitement du lymphome à cellules du manteau (LCM) chez l'adulte ayant déjà reçu au moins un traitement.

**Promoteur** : BeiGene Canada

**Recommandation finale** : Ne pas rembourser.

ISSN : 2563-6596

**Avis de non-responsabilité :** L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge chez un patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS – l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé – n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires ni de tout fournisseur d'information tiers.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la Loi sur le droit d'auteur du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document est autorisée à des fins non commerciales seulement pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

**Caviardage :** À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux lignes directrices sur la confidentialité relatives aux examens en vue du remboursement d'un médicament à l'ACMTS.

**L'ACMTS :** L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

**Financement :** L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

## Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement de Brukinsa?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de ne pas rembourser Brukinsa (zanubrutinib) dans le traitement du lymphome à cellules du manteau (LCM) chez l'adulte ayant déjà reçu au moins un traitement.

### Pourquoi l'ACMTS formule-t-elle cette recommandation?

- Bien que des données probantes tirées de deux essais cliniques montrent une réponse chez les patients traités par Brukinsa, il existe une incertitude quant à l'ampleur de cette réponse et à l'effet comparatif de Brukinsa et d'autres traitements contre le LCM.
- Rien n'indique que le traitement améliorerait la qualité de vie, comme aucun des essais cliniques ne recueille de données probantes sur cet aspect.
- On ignore si Brukinsa répond aux besoins suivants soulevés par les patients : accélérer la rémission et prolonger la vie, maîtriser la maladie et les symptômes, améliorer la qualité de vie et entraîner des effets secondaires moindres.

### Autres renseignements

#### Qu'est-ce que le lymphome à cellules du manteau?

Le LCM est un sous-type agressif de lymphome B non hodgkinien qui touche le système lymphatique. Au Canada, quelque 500 à 600 nouveaux cas de LCM sont diagnostiqués chaque année. Ce cancer survient plus fréquemment chez les hommes, et il est généralement diagnostiqué entre l'âge de 60 et 70 ans.

#### Besoins non comblés en contexte de lymphome à cellules du manteau

Il existe un besoin de traitements efficaces grâce auxquels les patients prolongeront leur survie et verront une amélioration de leur qualité de vie.

#### Combien coûte Brukinsa?

On s'attend à ce que le traitement par Brukinsa coûte annuellement environ 99 256 \$ par patient.

## Recommandation

Le Comité d'experts en examen du PPEA (CEEP) de l'ACMTS recommande de ne pas rembourser le zanubrutinib dans le traitement du lymphome à cellules du manteau (LCM) chez l'adulte ayant reçu au moins un traitement antérieur.

## Justification

Cet examen porte sur deux études multicentriques à groupe unique : l'étude 206 évalue l'efficacité du zanubrutinib dans le traitement du LCM récidivant ou réfractaire (R/R) et l'étude 003 évalue l'innocuité et la tolérabilité du zanubrutinib chez les patients atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B. Bien que les patients présentent une réponse objective dans les deux études, un haut degré d'incertitude persiste concernant l'ampleur du bénéfice clinique directement attribuable au zanubrutinib, en raison des limites associées au mode ouvert et à la méthodologie à groupe unique des études, à l'absence de groupe témoin et à l'absence de test statistique dans d'autres critères d'évaluation d'importance comme la survie globale et la survie sans progression. En raison de l'absence de groupe comparateur, le bénéfice clinique potentiel du zanubrutinib comparativement à celui des autres options de traitements actuellement disponibles est inconnu. La qualité de vie n'est pas évaluée dans ces études. Le promoteur soumet une comparaison indirecte ajustée par appariement (CIAA) du zanubrutinib et de l'ibrutinib chez les patients atteints du LCM R/R. Cependant, l'approche analytique fait en sorte que la taille réelle de l'échantillon est petite, ce qui rend les estimations de l'efficacité comparative hautement incertaines. Ultimement, le CEEP conclut que le bénéfice clinique et les effets néfastes du zanubrutinib comparativement à ceux des autres options de traitements pertinentes sont incertains d'après les données probantes tirées de ces essais.

Les patients souhaitent une rémission plus rapide et une survie plus longue; une maîtrise de la maladie et des symptômes; une amélioration de la qualité de vie; des effets secondaires moindres; ainsi qu'une facilité et une simplicité d'accès au traitement et d'administration du traitement. À la lumière de la totalité des données probantes, le CEEP conclut que le zanubrutinib répond à un besoin important ciblé par les patients, soit celui de la facilité et de la simplicité d'administration du traitement par voie orale.

## Points de discussion

- Les études 206 et 003 sont des études à groupe unique sans groupe témoin. Le taux de réponse au zanubrutinib est semblable à celui de l'ibrutinib et est possiblement associé à des effets toxiques moindres (p. ex., fibrillation auriculaire). Cependant, l'absence de comparaison directe et les limites de la comparaison de traitements indirecte (CTI) soumise par le promoteur empêchent le CEEP de tirer des conclusions fermes concernant les bénéfices potentiels en matière d'efficacité ou d'innocuité. Ultimement, le CEEP conclut à une incertitude entourant le bénéfice clinique et les effets néfastes du zanubrutinib comparativement à ceux des autres options de traitements pertinentes, selon deux petites études à groupe unique sans groupe témoin et la CTI qui ne peut pas être interprétée comme une comparaison en raison de la petite taille réelle des échantillons et des méthodes statistiques utilisées.

- Le CEEP note des différences dans les taux de réponse entre les études 206 et 003 et reconnaît que les différences relatives aux populations des essais (c.-à-d. patients plus jeunes dans l'étude 206 et emplacements géographiques différents) peuvent expliquer les différences dans les taux de réponse observées entre les deux essais. Cette différence observée dans le taux de réponse globale (TRG) contribue à l'incertitude des données probantes.
- Le CEEP reconnaît que le zanubrutinib est une option thérapeutique de rechange potentielle pour les patients susceptibles de présenter des effets toxiques particuliers lors de la prise d'autres inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton (BTK) et pour les patients intolérants aux autres inhibiteurs de la BTK. Ces patients tireraient profit de la disponibilité d'une autre option d'inhibiteur de la BTK ayant un profil de toxicité différent. Le zanubrutinib pourrait répondre au besoin des patients qui présentent des contre-indications à l'ibrutinib ou qui y deviennent intolérants; cependant, les données probantes actuellement disponibles limitent la capacité à évaluer le bénéfice clinique et les effets néfastes du zanubrutinib chez cette population particulière. Des données robustes d'essais cliniques portant sur cette maladie, des données sur la qualité de vie et une analyse pharmacocinétique dans cette population sont nécessaires.
- Comme le LCM soit rare, la possibilité de mener un essai clinique randomisé (ECR) sur le zanubrutinib est examinée, étant donné qu'un ECR de phase III a déjà été mené sur le LCM R/R. Au moment où l'ibrutinib a été approuvé dans le traitement du LCM, il était comparé au temsirolimus dans un essai pivot, et il n'y avait pas de traitement de référence du LCM R/R au Canada. Cependant, l'ibrutinib est maintenant le traitement de référence. Le CEEP prend connaissance des observations des cliniciens experts et des groupes de cliniciens et de patients et délibère sur les nouvelles données fournies par le promoteur (p. ex., des données sur l'innocuité non spécifiques au LCM, des données probantes d'un essai de phase II et des données du monde réel, et une CIAA fournie par le comité consultatif sur les avantages des produits pharmaceutiques). Aucune de ces nouvelles données fournies ne vient modifier les conclusions du CEEP, puisque ce dernier est d'avis que des données robustes propres à la maladie (p. ex., des données du monde réel dans le contexte canadien) et des données sur la qualité de vie sont nécessaires. Des données tirées d'une comparaison directe permettraient de lever l'incertitude concernant le bénéfice clinique et les effets néfastes du zanubrutinib dans le traitement du LCM chez l'adulte ayant reçu au moins un traitement antérieur.

## Contexte

Le LCM est un lymphome à cellules B virulent qui prend naissance dans les cellules de la zone du manteau des nœuds lymphatiques. C'est un cancer relativement rare qui représente de 5 % à 10 % de tous les cas de lymphome non hodgkinien (LNH). La Société canadienne du cancer estimait en 2021 que 11 100 personnes recevraient un diagnostic de LNH au Canada cette année-là. Le LCM peut commencer par une phase indolente, et un faible pourcentage de patients vont rester dans cette phase. Chez la plupart des patients, le LCM devient virulent; il est souvent diagnostiqué à un stade avancé, et il apparaît souvent dans le tractus gastro-intestinal, la moelle osseuse, le sang et autres sièges hors des nœuds lymphatiques. La survie médiane des patients atteints du LCM est de 4 à 5 ans. Le diagnostic définitif du LCM est obtenu par biopsie, laquelle est aussi utilisée pour le distinguer des autres sous-types de LNH. L'imagerie est souvent utilisée pour déterminer les zones atteintes, soit par tomodensitométrie ou par tomographie par émission de positrons.

Environ de 10 % à 15 % des patients atteints du LCM n'ont pas besoin de traitement, du moins au début, et leur état est plutôt pris en charge au moyen d'une surveillance active. La plupart des patients atteints du LCM ont besoin d'un traitement immédiat, et la première chose que doivent faire les cliniciens est de déterminer si les patients sont admissibles à la greffe autologue de cellules souches (GASC). Les patients admissibles à la GASC suivent un protocole de polychimiothérapie intensif suivi de la greffe de cellules souches. Le rituximab en traitement d'entretien est utilisé après la GASC pendant trois ans. Les patients qui ne sont pas admissibles à la greffe (médicament inadapté ou, dans la plupart des centres, patients âgés de plus de 65 ans) reçoivent la bendamustine combinée au rituximab, suivi du rituximab en traitement d'entretien jusqu'à la progression de la maladie ou pendant 2 ans, selon la première de ces éventualités. En cas de récurrence, la plupart des patients reçoivent un inhibiteur de la BTK, à savoir l'ibrutinib. Chez les patients ayant eu une très longue rémission après le traitement initial et souhaitant éviter le traitement par un inhibiteur de la BTK à durée indéterminée, les schémas combinant le bortézomib pourraient être envisagés. Le traitement du LCM R/R est considéré comme palliatif, et son but est d'améliorer la qualité et la durée de vie restante.

Le zanubrutinib est approuvé par Santé Canada dans le traitement du LCM chez l'adulte ayant reçu au moins un traitement antérieur. Le zanubrutinib est un inhibiteur de la BTK. Il est offert en capsules de 80 mg et est administré par voie orale à une dose de 320 mg une fois par jour ou de 160 mg deux fois par jour. Le zanubrutinib est également indiqué dans le traitement de la macroglobulinémie de Waldenström et a été examiné par l'ACMTS pour cette indication. La demande de remboursement du promoteur pour le zanubrutinib vise l'adulte atteint du LCM ayant reçu au moins un traitement antérieur, ce qui correspond à l'indication approuvée par Santé Canada.

## Sources d'information utilisées par le Comité

Pour formuler sa recommandation, le Comité s'est penché sur les renseignements ci-dessous :

- un examen de deux études cliniques multicentriques à groupe unique menées auprès de patients atteints du LCM R/R;
- des observations de patients recueillies par un groupe de défense des intérêts des patients : Lymphome Canada;
- les observations des régimes d'assurance médicaments publics et des organismes de lutte contre le cancer qui prennent part au processus d'examen de l'ACMTS;
- deux spécialistes cliniques ayant une expertise dans le diagnostic du LCM et le traitement des patients qui en sont atteints et qui ont reçu au moins un traitement antérieur;
- les observations de deux groupes de cliniciens, Lymphome Canada et le comité consultatif sur les médicaments de Santé Ontario — Action Cancer Ontario (CCM de SO-ACO);
- un examen du modèle et du rapport pharmacoéconomique, et de la CIAA soumise par le promoteur;
- la rétroaction des parties prenantes sur la recommandation initiale et les nouvelles données fournies par le promoteur.

## Points de vue des parties prenantes

L'information présentée dans cette section constitue un résumé des observations des groupes de patients qui ont répondu à l'appel de l'ACMTS et des commentaires des cliniciens experts consultés par l'ACMTS aux fins de cet examen.

### Observations des patients

Lymphome Canada a soumis des observations de patients aux fins de cet examen, tirées de deux sondages en ligne menés auprès de patients atteints du LCM entre le 19 octobre 2020 et le 11 janvier 2021, et entre le 20 septembre 2021 et le 20 octobre 2021, pour un total de 85 répondants.

Les répondants mentionnent des symptômes du LCM comme la fatigue, et des symptômes causés par la faible numération érythrocytaire qui nuisent à leur capacité à se déplacer, à travailler, à faire de l'exercice et à effectuer des tâches ménagères, ce qui a des effets délétères sur leur qualité de vie. Selon les répondants, les effets secondaires les plus difficiles du traitement du LCM sont la fatigue, la nausée ou les vomissements, les effets neurocognitifs comme le brouillard cérébral ou les céphalées, et la perte capillaire.

Les répondants indiquent s'attendre aux résultats clés suivants de tout nouveau médicament ou traitement : une rémission plus rapide, un report de la progression de la maladie, une maîtrise de la maladie et des symptômes, une amélioration de la qualité de vie et des effets secondaires moindres. La plupart des répondants expriment le désir d'avoir un choix de traitements et préféreraient un comprimé à un traitement intraveineux.

### Observations de cliniciens

#### Cliniciens experts consultés par l'ACMTS

Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS notent que les traitements du LCM récidivant n'étaient pas très efficaces pour ce qui est de procurer une rémission prolongée avant l'émergence des inhibiteurs de la BTK. L'inhibiteur de la BTK actuellement remboursé améliore de nombreux aspects visés par le traitement, mais il occasionne des effets secondaires chez certains patients.

Le zanubrutinib serait une option de rechange pour les patients qui ne tolèrent pas l'ibrutinib ou l'une de ses options de rechange. Les patients atteints du LCM R/R dont la maladie n'a pas progressé durant la prise d'un autre inhibiteur de la BTK seraient admissibles au zanubrutinib. Comme le zanubrutinib pourrait comporter un risque légèrement plus élevé de neutropénie que l'ibrutinib, les patients qui ont des problèmes de neutropénie ne devraient peut-être pas changer de traitement.

Les méthodes les plus efficaces pour évaluer la réponse au traitement sont les évaluations clinique et radiologique de la taille des nœuds lymphatiques, et la réponse au traitement se révélerait par une réduction de la taille des nœuds lymphatiques, bien que la prévention de la progression de la lymphadénopathie ou des symptômes de la maladie serait aussi pertinente. La réponse au traitement serait probablement évaluée mensuellement au début, puis peut-être tous les trois mois par la suite, et le traitement devrait être arrêté en cas de signe clinique ou radiologique de progression de la maladie ou d'effets secondaires intolérables.

## Groupes de cliniciens

Les experts réunis par Lymphome Canada ainsi que le CCM de SO-ACO ont fourni des commentaires.

Il n'y a pas de différences majeures entre les commentaires fournis par les cliniciens experts consultés par l'ACMTS dans le cadre du présent examen et ceux des groupes de cliniciens.

## Observations des régimes d'assurance médicaments

On a recueilli les commentaires des régimes d'assurance médicaments qui participent aux processus d'examen de remboursement de l'ACMTS. Les aspects ci-dessous sont les facteurs clés qui pourraient influencer sur la mise en œuvre d'une recommandation de l'ACMTS sur le remboursement du zanubrutinib :

- amorce du traitement;
- poursuite du traitement ou renouvellement du remboursement;
- prescription;
- généralisabilité des populations des essais aux populations plus vastes des provinces et territoires;
- prestation de soins;
- besoin potentiel d'un algorithme de financement provisoire.

Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS ont fourni des conseils sur les questions de mise en œuvre soulevées par les régimes d'assurance médicaments.

## Données probantes cliniques

### Études pivots et études de protocole acceptable

#### Description des études

Deux essais multicentriques à groupe unique financés par le promoteur, l'étude 206 (N = 86) et l'étude 003 (N = 32) sont inclus dans cet examen. L'objectif de l'étude 206 est d'évaluer l'efficacité du zanubrutinib chez les patients atteints du LCM R/R, laquelle est mesurée par le TRG et évaluée par un comité d'examen indépendant au moyen des critères de Lugano. Cette étude à groupe unique menée entièrement en Chine compte 86 patients après une phase de sélection initiale d'une durée maximale de 28 jours, suivie d'une phase de traitement à groupe unique lors de laquelle les patients reçoivent 320 mg de zanubrutinib chaque jour par voie orale, puis d'une phase de suivi. La phase de traitement peut durer jusqu'à 3 ans, jusqu'à la progression de la maladie, la présence d'effets toxiques inacceptables, le décès, le retrait du consentement ou jusqu'à ce que le promoteur y mette fin pour l'analyse finale. Le critère d'évaluation principal est le TRG, et les critères d'évaluation secondaires sont la survie sans progression (SSP) et la durée de la réponse (DR), alors que la survie globale (SG) est un critère d'évaluation exploratoire. La date de fin de la collecte de données pour le rapport d'étude clinique (RÉC) final est le 8 septembre 2020. L'étude 003 est divisée en deux parties. Les principaux objectifs de la partie 1 sont de déterminer l'innocuité et la tolérabilité du zanubrutinib chez les patients atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B et de déterminer le schéma posologique recommandé du zanubrutinib oral pour la phase II. Le

principal objectif de la partie 2 est d'évaluer plus en profondeur l'innocuité et la tolérabilité du zanubrutinib administré par voie orale une ou deux fois par jour. Il y a des centres en Amérique du Nord, en Europe, en Australie, en Nouvelle-Zélande et en Corée du Sud, mais il n'y a aucun centre au Canada. La dose quotidienne totale du zanubrutinib est de 320 mg, administrée en une fois ou divisée en deux. Le plan de l'étude 003 ne permet pas d'évaluer les résultats en matière d'efficacité, mais fait état de résultats comme le TRG, la SSP et la SG. La date de fin de la collecte de données pour le RÉC est le 31 mars 2021.

L'âge médian des patients est de 60,5 ans dans l'étude 206 et de 70,5 ans dans l'étude 003. La majorité des patients sont des hommes dans les études 206 (78 %) et 003 (69 %). Dans l'étude 206, tous les patients sont asiatiques, alors que dans l'étude 003, la majorité des patients sont caucasiens (78 %). La majorité des patients (70 %) de l'étude 206 ont un indice fonctionnel ECOG (pour *Eastern Cooperative Oncology Group*) de 0, alors que dans l'étude 003, un nombre semblable de patients ont un indice fonctionnel ECOG de 0 (47 %) et de 1 (44 %), et la majorité des patients des études 206 (74 %) et 003 (88 %) ont une maladie de stade IV. La majorité des patients (71 %) de l'étude 206 ont suivi au moins deux traitements antérieurs, alors que la majorité des patients de l'étude 003 n'ont suivi qu'un traitement antérieur.

### Efficacité

Dans l'étude 206, au moment du RÉC final, avec un suivi médian de 36,8 mois (fourchette de 0,3 à 41,6), la SG médiane n'est pas estimable. À 30 mois, 77,6 % des patients sont en vie (IC à 95 % de 66,8 à 85,3) et à 36 mois, c'est le cas de 74,8 % des patients (IC à 95 % de 63,7 à 83,0). Dans l'étude 003, avec un suivi médian de 45,8 mois (IC à 95 % de 42,0 à 48,6) au moment de l'analyse finale, la SG médiane n'est pas estimable.

Dans l'étude 206, à l'analyse finale, après un suivi médian de 33,3 mois (fourchette de 0,0 à 38,9 mois), la SSP médiane est de 33,0 mois (IC à 95 % de 19,4 à non estimable). Dans l'étude 003, à l'analyse finale, après un suivi médian pour la SSP de 40,0 mois (IC à 95 % de 28,3 à 45,1), la SSP médiane est de 21,1 mois (IC à 95 % de 13,2 à non estimable).

Dans l'étude 206, le TRG est de 83,7 % (IC à 95 % de 74,2 à 90,8), ce qui élimine la valeur de l'hypothèse nulle prédéterminée de 40 % avec une valeur de P unilatérale de moins de 0,0001. Le taux de réponse complète (RC) est de 77,9 % (IC à 95 % de 67,7 à 86,1). Dans l'étude 003, le TRG à l'analyse finale est de 90,6 % (IC à 95 % de 75,0 à 98,0) et le taux de RC est de 31,3 % (IC à 95 % de 16,1 à 50,0). Aucune analyse statistique n'était prévue.

Dans l'étude 206, la DR médiane chez les 72 patients qui ont obtenu une réponse globale est de 24,9 mois (IC à 95 % de 23,1 mois à non atteint). Le promoteur note que puisque la médiane est atteinte avec le dernier évènement survenant alors que seulement trois patients présentent un risque, la DR médiane estimée est « instable ». Dans l'étude 003, la DR médiane à l'analyse finale est de 25,2 mois, après un suivi médian de 36,9 mois (IC à 95 % de 32,3 à 42,3).

La qualité de vie liée à la santé n'est pas évaluée dans les études retenues.

### Innocuité

Des évènements indésirables (EI) sont déclarés chez 97 % des patients dans les deux études; 50 % des patients de l'étude 206 déclarent un EI de grade 3 ou supérieur, alors que c'est le cas de 69 % des patients de l'étude 003. Les EI les plus courants dans l'étude 206 sont la baisse de la numération des neutrophiles (47 % des patients) et les infections des voies

respiratoires supérieures (38 %), et les EI de grade 3 ou supérieur les plus courants sont la baisse de la numération des neutrophiles (19 %) et les infections pulmonaires (9 %). Les EI les plus courants dans l'étude 003 sont la diarrhée (47 %), la constipation (41 %) et les éruptions cutanées (34 %), et les EI de grade 3 ou supérieur les plus courants sont l'anémie (12,5 %) et la pneumonie (12,5 %).

Des événements indésirables graves (EIG) sont survenus chez 29 % des patients dans l'étude 206 et chez 59 % des patients dans l'étude 003, la pneumonie étant l'EIG le plus courant (12 % dans l'étude 206 et 12,5 % dans l'étude 003).

Dans l'étude 206, 9 % des patients présentent au moins un EI menant à l'arrêt du médicament à l'étude, et la pneumonie est l'évènement le plus courant, survenant chez 2 % des patients. Dans l'étude 003, 28 % des patients présentent au moins un EI menant à l'arrêt du médicament à l'étude, cet EI étant la pneumonie chez 6 % des patients.

Dans l'étude 206, 24 % des patients sont décédés, 9 % dans les 30 jours suivant leur dernière dose du médicament à l'étude et 15 % plus de 30 jours après la dernière dose. Parmi les patients décédés dans les 30 jours suivant leur dernière dose, la plupart (7 % au total) sont décédés en raison d'un EI, alors que les autres décès sont causés par la progression de la maladie. Concernant les décès survenus plus de 30 jours après la dernière dose du médicament à l'étude, la plupart (12 % au total) sont dus à la progression de la maladie, alors que les 3 autres sont dus à des EI et à des causes « autres ». Dans l'étude 003, 38 % des patients sont décédés, 16 % dans les 30 jours suivant leur dernière dose du médicament à l'étude (9 % en raison d'un EI) et 22 % plus de 30 jours après la dernière dose (16 % en raison de la progression de la maladie).

Les effets néfastes notables dans l'étude 206 sont les infections (65 % des patients; 19 % de grade 3 ou supérieur), la diminution de la numération plaquettaire (33 %; 7 % de grade 3 ou supérieur), l'hémorragie (36 %; 1 % de grade 3 ou supérieur) et l'anémie (17 %; 6 % de grade 3 ou supérieur). Dans l'étude 003, l'hémorragie est survenue chez 62,5 % des patients et les infections chez 72 % des patients.

### Évaluation critique

Les deux études incluses n'ont pas de groupe témoin. Cela limite l'interprétation de l'efficacité et des effets néfastes, puisqu'il n'y a pas de groupe témoin pour servir de comparaison, et que tous les patients sont au courant du traitement qu'ils reçoivent. Les résultats les plus susceptibles de comporter des biais associés à l'absence d'insu chez les patients sont habituellement ceux rapportés par les patients, comme la qualité de vie liée à la santé; cependant, ce résultat n'est pas évalué dans les études incluses.

Le TRG est le seul résultat officiellement évalué au moyen d'une comparaison statistique, et il n'est présent que dans l'étude 206. Pour cette analyse, le promoteur utilise un groupe témoin historique de 40 % à titre de référence. Les données pour les principaux résultats cliniques comme la SG et la SSP sont déclarées; toutefois, l'absence de comparaison statistique et de groupe témoin rend difficile l'interprétation de ces données. La SG médiane n'est pas estimable et une incertitude persiste quant à ces résultats qui sont estimables, en raison de l'absence de comparaison. L'étude 003 est une étude de phase I/II et son plan ne permet pas d'évaluer l'efficacité, puisque seuls les effets toxiques sont importants dans les résultats visant l'établissement de la posologie et des critères d'évaluation initiaux de la phase II.

## Comparaisons indirectes

### Description des études

Aucune comparaison indirecte avec le zanubrutinib n'est repérée dans la documentation révisée par les pairs. Le promoteur fournit une CIAA, qui compare le zanubrutinib à l'ibrutinib chez les patients atteints du LCM R/R. Les données utilisées dans cette analyse proviennent des études 206 et 003, et sont dans les deux cas disponibles à l'échelle individuelle des patients, et ont été appariées à une population de l'analyse groupée de trois essais sur l'ibrutinib (PCYC-1104-CA, RAY et SPARK) au moyen d'un ajustement de pondération basée sur l'entropie. La CTI évalue les différences dans la SG, la SSP, la réponse et l'innocuité entre la population recevant le zanubrutinib pondérée et la population recevant l'ibrutinib groupée.

### Efficacité

Après l'ajustement de pondération basée sur l'entropie, la population de l'analyse du zanubrutinib a été réduite à une taille réelle de l'échantillon (TRÉ) de 37, à partir d'une population totale disponible de 117. Le TRG ne montre pas de différences statistiquement significatives entre le groupe de traitement pondéré recevant le zanubrutinib (TRG : 77,7 %; IC à 95 % de 63 à 92,4) et le groupe recevant l'ibrutinib (TRG : 65,7 %; IC à 95 % de 60,6 à 70,5). De manière semblable, le taux de RC ne montre pas de différences statistiquement significatives entre le groupe de traitement pondéré recevant le zanubrutinib (RC : 25,5 %; IC à 95 % de 12,5 à 38,5) et le groupe de traitement recevant l'ibrutinib (RC : 20 %; IC à 95 % de 16 à 24,4). La SSP ne montre pas de différences statistiquement significatives entre le groupe de traitement pondéré recevant le zanubrutinib (durée de la survie sans progression moyenne restreinte [DSMR] : 13,9 mois) et le groupe de traitement recevant l'ibrutinib (DSMR : 12,6 mois) (rapport des risques instantanés [RRI] du zanubrutinib comparativement à l'ibrutinib = 0,92; IC à 95 % de 0,63 à 1,33). De manière semblable, la SG ne montre pas de différences statistiquement significatives entre le groupe de traitement pondéré recevant le zanubrutinib (DSMR : 21,2 mois) et le groupe de traitement recevant l'ibrutinib (DSMR : 18,4 mois) (RRI du zanubrutinib comparativement à l'ibrutinib = 0,74; IC à 95 % de 0,43 à 1,26).

### Innocuité

Aucune comparaison statistique officielle n'a été effectuée des différences dans les événements liés à l'innocuité entre les deux populations de l'analyse. On se limite à une description des effets toxiques hématologiques.

### Évaluation critique

L'approche analytique utilisée entraîne une petite TRÉ, de sorte que les estimations de l'efficacité comparative sont incertaines. La petite TRÉ est révélatrice de grandes différences entre les populations de patients non ajustées, ce qui montre de grandes différences entre les populations avant l'ajustement. L'équilibre des caractéristiques des patients après l'ajustement a été évalué au moyen d'une approche qui autorise tout de même des différences entre les populations de patients. Par conséquent, des facteurs de confusion résiduels associés aux caractéristiques des patients précisées et non précisées peuvent influencer sur les résultats présentés. Aucune conclusion ne peut être tirée en ce qui concerne la CTI en raison des approches statistiques utilisées ainsi que des grandes différences dans les populations de patients des essais inclus dans la comparaison.

Aucune comparaison officielle de l'innocuité ni de la qualité de vie des patients n'a été effectuée; par conséquent, il n'est pas possible d'effectuer de comparaison avec l'ibrutinib à partir des données probantes présentées.

### Autres données probantes pertinentes

Nous n'avons pas trouvé d'autres données probantes pertinentes aux fins du présent examen.

## Données probantes économiques

### Cout et rapport cout/efficacité

Tableau 1 : Résumé de l'évaluation économique

Aspect	Description
Type d'évaluation économique	Analyse de minimisation des coûts
Population cible	Adulte atteint du LCM ayant reçu au moins un traitement antérieur
Traitement	Zanubrutinib, 320 mg une fois par jour ou 160 mg deux fois par jour
Prix indiqué	Zanubrutinib : 67,98 \$ par capsule de 80 mg
Cout du traitement	Le cout annuel du zanubrutinib est de 99 256 \$ par patient.
Comparateur	Ibrutinib
Perspective	Payeur de soins de santé financé par les fonds publics au Canada
Horizon temporel	Un an
Principale source de données	La CTI soumise par le promoteur comparant le zanubrutinib à l'ibrutinib d'après les études 003 et 206 (zanubrutinib) et les essais PCYC-1104, SPARK et RAY (ibrutinib). Les études portant sur chaque traitement sont groupées pour l'analyse, et les données sur les patients individuels pour les études sur le zanubrutinib sont appariées à la cohorte groupée recevant l'ibrutinib d'après les critères établis par le promoteur.
Coûts pris en compte	Coûts d'acquisition des médicaments
Résultats présentés	Le zanubrutinib est associé à une économie de cout différentielle de 46 503 \$ par patient annuellement.
Principales limites	<ul style="list-style-type: none"> <li>En l'absence de comparaison directe entre le zanubrutinib et l'ibrutinib, une CTI commandée par le promoteur a été soumise, laquelle ne fournit pas de données cliniques robustes sur l'efficacité clinique comparative du zanubrutinib et de l'ibrutinib en raison des enjeux méthodologiques importants de l'approche adoptée. Ainsi, l'efficacité clinique comparative du zanubrutinib et de l'ibrutinib, qui a été utilisée pour appuyer l'analyse de minimisation des coûts, n'a pas pu être validée.</li> <li>Dans l'analyse du promoteur, on considère que l'ibrutinib est le seul comparateur pertinent du zanubrutinib, qu'il n'y aura pas de différence dans les coûts en raison de la durée du traitement, et qu'aucun changement de traitement n'aura lieu. Selon les commentaires des cliniciens experts, des patients pourraient passer de l'ibrutinib au zanubrutinib en raison d'effets toxiques ou d'événements indésirables causés par l'ibrutinib, pourvu que ces patients répondent à l'ibrutinib. Cela prolongerait la durée du traitement par un inhibiteur de la BTK plutôt que de voir le patient passer à un schéma thérapeutique différent.</li> <li>L'horizon temporel d'un an du promoteur ne représente peut-être pas avec exactitude tous les coûts pertinents, puisque la durée du traitement par un inhibiteur de la BTK (p. ex., l'ibrutinib) est habituellement de plus d'un an. Le changement de traitement peut aussi influencer sur la durée du traitement, comme il a été noté précédemment dans les limites.</li> </ul>

Aspect	Description
Résultats de la réanalyse de l'ACMTS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L'ACMTS n'a pas entrepris de nouvelles analyses pour comparer les coûts du zanubrutinib et de l'ibrutinib en raison du manque de données probantes permettant de conclure que ces traitements ont une efficacité clinique semblable. De plus, le zanubrutinib pourrait prolonger la durée de traitement par un inhibiteur de la BTK chez les patients qui passent de l'ibrutinib au zanubrutinib. Cela ferait augmenter les coûts, bien que l'efficacité du zanubrutinib dans ce contexte soit inconnue.</li> <li>• Si le zanubrutinib est considéré comme étant semblable à l'ibrutinib sur le plan de l'innocuité et de l'efficacité, alors le zanubrutinib pourrait être associé à une économie de coûts en fonction de son prix proposé comparativement au prix publié de l'ibrutinib. Cependant, l'ampleur de l'économie de coûts dépendra du nombre de patients qui changent de traitement et du prix négocié de l'ibrutinib.</li> </ul>

## Impact budgétaire

L'ACMTS relève les limites suivantes dans la demande du promoteur : une incertitude dans la taille de la population estimée, une incertitude dans la part de marché du zanubrutinib, l'exclusion de comparateurs potentiellement pertinents et les hypothèses concernant le passage d'un traitement à l'autre.

L'ACMTS n'a pas effectué d'analyse de référence, puisque les enjeux liés à l'incertitude dans la part de marché et le changement de traitement ne peuvent pas être traités adéquatement avec les renseignements disponibles dans l'analyse d'impact budgétaire (AIB) soumise. L'ACMTS présente une série d'analyses de cas pour tester l'effet de différentes hypothèses concernant la taille de la population estimée et l'impact budgétaire. Le scénario de référence du promoteur laisse croire à des économies sur 3 ans de 13 964 025 \$. L'ampleur des économies de coûts varie selon la proportion de patients dont le LCM sera réfractaire au traitement ou connaîtra une récurrence, ainsi que selon la proportion de patients atteints du LCM R/R traités par un inhibiteur de la BTK, particulièrement si on diminue la taille de la population estimée. Cependant, la présence de prix confidentiels payés par les autorités de la santé est susceptible de réduire ou d'éliminer ces économies, selon la réduction appliquée.

## Comité d'experts en examen du PPEA

### Membres du Comité

Les D<sup>rs</sup> Maureen Trudeau (présidente), Jennifer Bell, Matthew Cheung, Winson Cheung, Michael Crump, Leela John, Christian Kollmannsberger, Christopher Longo, Catherine Moltzan, Anca Prica, Adam Raymakers, Patricia Tang, Marianne Taylor, et W. Dominika Wranik, MM. Daryl Bell et Cameron Lane, et M<sup>me</sup> Amy Peasgood

**Date de la réunion (reconsidération) :** Le 9 mars 2022

**Absences :** Aucune.

**Date de la réunion (reconsidération) :** Le 12 juillet 2022

**Absences :** Un membre est absent.

**Conflits d'intérêts :** Aucun.