

COMITÉ D'EXPERTS EN EXAMEN DU PPEA (CEEP)

Recommandation finale au sujet du polatuzumab védotine (Polivy) dans le traitement du lymphome diffus à grandes cellules B

Médicament	polatuzumab védotine (Polivy)
Critère de remboursement demandé	En combinaison avec la bendamustine et le rituximab, dans le traitement du lymphome diffus à grandes cellules B en rechute ou réfractaire non spécifié chez l'adulte qui n'est pas admissible à une greffe autologue de cellules souches et qui a reçu au moins un traitement antérieur.
Demandeur	Hoffmann-La Roche
Fabricant	Hoffmann-La Roche
Date de l'avis de conformité	Le 9 juillet 2020
Date de présentation de la demande	Le 29 septembre 2020
Parution de la recommandation initiale	Le 1 ^{er} avril 2021
Parution de la recommandation finale	Le 21 avril 2021

Les ministères de la Santé provinciaux et territoriaux (à l'exception de celui du Québec) ont présidé à la création du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS, chargé d'évaluer les médicaments anticancéreux et de formuler des recommandations afin d'éclairer la prise de décisions sur le remboursement de ces médicaments. Le PPEA uniformise et clarifie l'évaluation des anticancéreux en examinant les preuves cliniques, la rentabilité et le point de vue des patients.

Recommandation finale du CEEP

Après avoir pris connaissance des commentaires des parties prenantes admissibles, les membres du CEEP déterminent que les critères de conversion rapide d'une recommandation initiale en recommandation finale sont remplis et que le réexamen de la recommandation initiale n'est pas nécessaire.

Cout du médicament	
Cout approximatif du médicament par patient, par mois (28 jours) :	Polatuzumab védotine : 14 750,00 \$ par fiole de 140 mg Lorsqu'il est utilisé en combinaison avec la bendamustine et le rituximab, le cout estimé par 28 jours va de 28 272 \$ à 30 001 \$ (calculé au prorata par rapport au cycle de 21 jours, qui coute de 21 204 \$ à 22 251 \$).

Recommandation du CEEP	
<input type="checkbox"/> Rembourser <input checked="" type="checkbox"/> Rembourser sous réserve de critères cliniques ou de conditions* <input type="checkbox"/> Ne pas rembourser	<p>Le CEEP recommande le remboursement du polatuzumab védotine en combinaison avec la bendamustine et le rituximab (pola-BR) dans le traitement du lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) en rechute ou réfractaire (R/R) non spécifié chez l'adulte qui n'est pas admissible à une greffe autologue de cellules souches (GASC) lorsque les conditions suivantes sont remplies :</p> <ul style="list-style-type: none"> • améliorer le rapport cout/efficacité jusqu'à un degré acceptable; • voir à la faisabilité de l'adoption (impact budgétaire). <p>Les patients admissibles doivent avoir un bon indice fonctionnel et une espérance de vie d'au moins 24 semaines. Ils doivent avoir reçu au moins un traitement antérieur. Le traitement par pola-BR devrait durer au plus six cycles (21 jours par cycle), jusqu'à l'atteinte d'effets toxiques inacceptables ou jusqu'à la progression de la maladie, selon le premier événement à survenir.</p> <p>Le CEEP formule cette recommandation parce qu'il est convaincu que le pola-BR pourrait offrir un bénéfice clinique net par rapport à la combinaison de bendamustine et de rituximab (BR) selon des améliorations cliniquement importantes de la réponse complète (RC), du taux de survie sans progression (SSP) et du taux de survie globale (SG); un profil toxicologique gérable; et le besoin d'une option thérapeutique permettant la prise en charge à long terme du LDGCB R/R. Le Comité reconnaît toutefois que son évaluation du bénéfice clinique net du pola-BR comporte une certaine part d'incertitude. L'évaluation se base sur un essai randomisé de phase II visant un échantillon de taille limitée et comparant le pola-BR au BR, qui n'est pas le traitement de référence pour cette population au Canada.</p> <p>Le CEEP estime que le pola-BR respecte les valeurs des patients : il prolonge la rémission et la survie et a des effets secondaires maîtrisables.</p> <p>Le CEEP conclut qu'au prix soumis, le rapport cout/efficacité du pola-BR n'est pas acceptable. Il note que l'évaluation économique soumise comparait le pola-BR à un ensemble d'autres traitements. En raison des incertitudes entourant les données indirectes et de la petite taille de l'échantillon de l'essai sur l'efficacité du pola-BR, le Comité n'est pas en mesure de déterminer l'ampleur attendue des bénéfices cliniques du pola-BR par rapport à l'ensemble d'autres traitements ayant servi à la comparaison. Bien que le CEEP ne soit pas en mesure d'établir un cas de base plausible, il note que les réanalyses exploratoires suggèrent que le rapport cout/efficacité différentiel réel du pola-BR serait supérieur aux estimations du promoteur.</p> <p>Le CEEP note que la réanalyse de l'impact budgétaire soumis par le promoteur effectuée par l'ACMTS indique que l'impact budgétaire de la mise en marché du polatuzumab védotine est substantiel et sous-estimé.</p>

* Si les conditions ne sont pas respectées, le CEEP recommande alors de ne pas rembourser le médicament.

Prochaines étapes possibles pour les parties prenantes**Entente sur le prix visant à améliorer le rapport cout/efficacité et à diminuer l'impact budgétaire**

Comme le CEEP considère que le pola-BR pourrait avoir un bénéfice clinique net, il conseille aux autorités compétentes d'envisager de négocier des ententes de prix ou des structures de cout afin de parvenir à un rapport cout/efficacité acceptable. Une réduction du prix du médicament s'impose pour améliorer le rapport cout/efficacité du traitement et diminuer l'impact budgétaire attendu.

Remarque : les questions du Groupe consultatif provincial (GCP) sont abordées en détail dans le résumé des délibérations du CEEP et dans un tableau récapitulatif à l'annexe 1.

Résumé des délibérations du CEEP

En vertu du [cadre de délibération du CEEP](#), la recommandation au sujet du remboursement d'un médicament se fonde sur quatre critères :

Le bénéfice clinique	Les valeurs et les attentes des patients
L'évaluation économique	La faisabilité de l'adoption

Le lymphome non hodgkinien (LNH) est un cancer du système immunitaire regroupant plus de 60 types de lymphomes. En 2018, l'incidence estimée du LNH était de 8 300 cas par année, pour un taux d'incidence normalisé selon l'âge de 20,8 cas par 100 000 Canadiens. Le LDGCB est une forme de LNH agressif représentant environ 30 % des cas de lymphome au Canada. Le pronostic varie par sous-type moléculaire : lymphome à cellules B activées, lymphome « double-hit » (translocation du gène *MYC* et du gène *BCL2* ou *BCL6*) et lymphome double-expresser (surexpression des gènes *MYC* et *BCL2*). Tous ces sous-types sont associés à un pronostic particulièrement sombre. Au Canada, après la chimiothérapie de première intention par rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone (R-CHOP), ou un traitement semblable, la survie à long terme est d'environ 60 %. Malheureusement, chez 30 % à 40 % des patients, il y a une rechute de la maladie, ou la maladie est réfractaire et nécessite un traitement subséquent. Certains patients atteints de LDGCB R/R sont traités par une chimiothérapie de rattrapage suivie d'un traitement à forte dose et d'une GASC. L'admissibilité au traitement de rattrapage dépend toutefois largement de l'indice fonctionnel, de l'âge et des comorbidités du patient; l'admissibilité à la GASC dépend aussi de la réponse à la chimiothérapie de rattrapage. Près de la moitié des patients qui commencent une chimiothérapie de rattrapage deviennent inadmissibles à la GASC en raison d'une mauvaise réponse au traitement, et parmi les patients qui reçoivent une GASC, plus de 50 % connaîtront une rechute. Jusqu'à récemment, le traitement des patients non admissibles à la GASC ou qui avaient connu une rechute après une GASC reposait largement sur les soins palliatifs; pourtant aucune norme de soins palliatifs n'a été établie. Différents traitements à un ou plusieurs agents sont présentement utilisés selon leur tolérance; ils sont associés à une survie médiane allant de trois à six mois. La thérapie par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (cellules CAR-T) est récemment devenue disponible pour les patients atteints d'un LDGCB R/R. Elle est présentement approuvée pour les patients chez qui les traitements de première et de deuxième intention ont tous deux échoué, elle ne serait donc pas disponible pour les patients non admissibles à la GASC après un traitement de première intention. Pour les autres patients, l'accès rapide à ce traitement est difficile, ou ils y sont inadmissibles en raison de comorbidités, de la gravité de la maladie ou de leur indice fonctionnel. Comme il existe peu d'options thérapeutiques pour la plupart des patients atteints de LDGCB R/R, le CEEP est d'avis qu'il y a un besoin important pour une option thérapeutique offrant une prise en charge à long terme de la maladie dans cette population de patients.

Le CEEP délibère sur les résultats d'un petit (N = 80) essai contrôlé randomisé (ECR) ouvert de phase IB/II, l'essai GO29365, visant des patients atteints d'un LDGCB R/R ayant déjà subi au moins un traitement. Il note que l'essai comportait plusieurs volets; la soumission visait toutefois la partie de l'étude de phase II comparant les résultats des patients atteints d'un LDGCB R/R qui ont reçu, aléatoirement, un traitement par pola-BR ou par BR seulement. Le Comité rappelle que le BR n'est pas une option thérapeutique offerte à cette population au Canada. Il est toutefois d'accord avec le groupe d'orientation clinique (GOC) : comme la plupart des provinces et territoires n'ont pas de traitement de référence pour ces patients, il est considéré que l'efficacité du BR, qui est similaire à l'efficacité attendue des traitements utilisés présentement au Canada, pouvait servir de comparateur. L'essai montre que les patients recevant le pola-BR obtiennent de meilleurs résultats à la majorité des critères d'efficacité évalués par un comité d'examen indépendant (CEI). Le principal critère d'évaluation – taux de RC à la fin du traitement déterminé par TEP-TDM – et les critères d'évaluation secondaires – taux de réponse objective (TRO), SSP et SG –, étaient tous meilleurs chez les patients traités par pola-BR que chez ceux traités par BR. Le CEEP note toutefois qu'aucun calcul de la puissance ni analyse de l'hypothèse statistique précisée dans le protocole de recherche n'a été réalisé pour comparer les résultats dans les différents groupes. En raison de ces limites et des différences notables dans les caractéristiques importantes des deux groupes, le Comité estime qu'une incertitude entoure l'ampleur des bénéfices cliniques pour tous les critères d'évaluation. Selon les données sur l'efficacité disponibles dans l'essai, et en tenant compte des limites notées, le CEEP conclut que le pola-BR pourrait avoir un bénéfice clinique net comparativement au BR au vu des améliorations cliniquement importantes du taux de RC, de la SSP et de la SG.

Comme l'essai GO29365 n'utilisait pas comme comparateur un traitement de référence adopté dans la pratique clinique canadienne, le promoteur a soumis deux comparaisons indirectes de traitements pour estimer l'efficacité relative du pola-BR par rapport à des traitements comparables pertinents au Canada. Une comparaison indirecte ajustée par appariement portant sur le pola-BR, le R-GemOx, la pixantrone, le tisagenlecleucel (thérapie par cellules CAR-T) et l'axicabtagène ciloleucel (thérapie par cellules CAR-T) a été soumise. Une analyse pondérée au moyen du score de propension utilisant les données réelles de patients canadiens a aussi été soumise, et comparait le pola-BR aux traitements de référence pour les patients atteints d'un LDGCB R/R non admissibles à la GASC. Le Comité a délibéré sur les évaluations de ces analyses réalisées par le GOC et l'équipe des spécialistes de la méthodologie de l'AMCTS, qui indiquent que les deux comparaisons indirectes des traitements comportaient des limites importantes

quant à la portée des comparateurs, à l'utilisation de données de qualité variable ou obsolètes (comparaison indirecte ajustée par appariement), à l'hétérogénéité des populations de patients et au faible nombre d'ajustements permettant de tenir compte des facteurs modificateurs de l'effet, et à la petite taille des échantillons, qui réduisent la précision des estimations obtenues. Le CEEP, le GOC et l'équipe des spécialistes de la méthodologie de l'AMCTS sont d'avis que les limites de chaque analyse empêchaient d'obtenir des estimations fiables de l'efficacité du pola-BR par rapport à d'autres traitements utilisés au Canada.

Le CEEP délibère sur l'innocuité du pola-BR et relève que tous les patients de l'essai GO29365 ont connu au moins un effet indésirable (EI). La fréquence d'effets toxiques de grade 3 ou 4 est plus élevée chez les patients traités par pola-BR que chez ceux traités par BR seulement, mais la fréquence des effets indésirables graves (EIG) et des décès attribuables à un EI est comparable dans les deux groupes. Les EI les plus fréquents chez les patients traités par pola-BR sont l'anémie, la neutropénie, la thrombopénie, la neuropathie périphérique et la diarrhée. Le Comité indique que la neuropathie périphérique, un effet secondaire connu du polatuzumab védotine, est le seul résultat rapportée par les patients évaluée pendant l'essai; il est toutefois impossible d'évaluer de manière fiable l'incidence de cet effet secondaire sur les patients en raison d'un nombre important de données manquantes au questionnaire TNAS (*Therapy-Induced Neuropathy Assessment Scale*, échelle d'évaluation des neuropathies induites par un traitement). Le CEEP note que tous les cas de neuropathie périphérique dans le groupe pola-BR sont de faible grade, et que la majorité d'entre eux se sont résorbés ou améliorés lorsque le traitement, limité dans le temps, a pris fin. Il mentionne aussi qu'en comparaison au groupe BR, le groupe pola-BR a connu un plus grand nombre d'EI nécessitant l'interruption du traitement ou la réduction de la dose, ou encore l'arrêt complet du traitement. Le Comité soutient aussi que le taux plus élevé d'arrêt complet du traitement dans le groupe pola-BR s'explique principalement par le nombre supérieur d'EI, mais les taux de neutropénie fébrile et d'EI mortels sont similaires dans les deux groupes. En se fondant sur les données de l'essai et sur les commentaires reçus de cliniciens inscrits et du groupe de défense des intérêts des patients, le CEEP conclut que le profil toxicologique du pola-BR semble être tolérable malgré une fréquence générale d'effets toxiques accrue. Il est possible de remédier à ces effets toxiques par un ajustement approprié de la dose et l'utilisation du facteur de croissance hématopoïétique G-CSF, traitement reçu par la plupart des patients de l'essai. Comme les données sur la qualité de vie (QV) des patients n'ont pas été recueillies pendant l'essai, le Comité ne peut pas délibérer sur les effets du pola-BR pour ce critère d'évaluation.

En résumé, le CEEP conclut que le pola-BR pourrait présenter un bénéfice clinique net par rapport au BR en raison d'améliorations cliniquement importantes des taux de RC, de la SSP et de la SG; un profil toxicologique gérable; et le besoin d'une option thérapeutique permettant de prendre en charge à long terme le LDGCB R/R. Malgré tout, le Comité reconnaît que son évaluation du bénéfice clinique net du pola-BR comporte une part d'incertitude, puisqu'elle se fonde sur un essai randomisé de phase II utilisant un échantillon de taille limitée et le BR comme comparateur, traitement qui n'est pas considéré comme le traitement de référence dans cette population au Canada.

Le CEEP traite des commentaires soumis par le groupe de défense des intérêts des patients en appui à cette soumission, et note que les patients accordent de la valeur aux traitements qui prolongent la rémission et la survie par rapport aux traitements de référence actuels, qui ont des effets secondaires maîtrisables et qui améliorent la QV. Le Comité souligne qu'une incertitude entoure l'ampleur du bénéfice clinique du pola-BR par rapport aux traitements présentement offerts, mais il est convaincu, selon la comparaison avec le BR, que la combinaison de traitements améliore le taux de rémission complète et de survie. Les patients indiquent désirer un nouveau traitement offrant une posologie plus favorable – un moins grand nombre de consultations et des perfusions plus courtes –, que les chimiothérapies utilisées à l'heure actuelle. Les patients expriment aussi que le grand nombre de consultations, les longues perfusions et le nombre de réactions et d'infections liées aux perfusions associées à la chimiothérapie affectent leur QV. Le Comité note toutefois que le traitement combiné de pola-BR pourrait ne pas correspondre aux conditions d'administration souhaitées par les patients, puisqu'il doit être administré par intraveineuse, qu'il doit faire l'objet d'une surveillance continue et de consultations en cabinet, et que les infections sont des complications possibles. Il conclut donc que le pola-BR correspond aux valeurs des patients parce qu'il prolonge la rémission et la survie et que ses effets secondaires sont maîtrisables.

Le CEEP délibère sur le rapport cout/efficacité du pola-BR par rapport à un ensemble de traitements utilisés actuellement pour les patients atteints de LDGCB R/R qui ne sont pas admissibles à une GASC et qui ont reçu un traitement antérieur. Une limite importante abordée par le Comité concerne la définition du comparateur choisi par le promoteur. Le pola-BR ayant été comparé à un ensemble de traitements, une comparaison indirecte de traitements est nécessaire pour dériver les estimations de l'efficacité clinique comparative. Comme le CEEP le souligne dans l'évaluation des données cliniques, les limites liées aux données indirectes ne permettent pas de produire des estimations fiables de l'efficacité comparative et de l'application utile des résultats. Ainsi, l'ampleur attendue des bénéfices cliniques (p. ex., années de vie, années de vie ajustées en fonction de la qualité [AVAQ]) est dérivée des données indirectes et est donc très incertaine. Le Comité évalue la large gamme d'analyses exploratoires réalisées par l'ACMTS en plus des analyses soumises par le promoteur, mentionnant que les présomptions sur l'efficacité comparative étaient un élément central de l'établissement du rapport cout/efficacité du pola-BR comparativement à l'ensemble de traitements. Le CEEP conclut que, au prix soumis pour le polatuzumab védotine, le rapport cout/efficacité du pola-BR n'est pas acceptable selon un seuil de volonté de payer de 50 000 \$ par AVAQ gagnée. Le CEEP commente aussi que les résultats présentés par le promoteur et l'ACMTS sous-

estiment probablement le rapport cout/efficacité différentiel du pola-BR comparativement à l'ensemble de traitements. Le Comité est d'accord avec la rétroaction du clinicien expert : les années de vie associées au pola-BR après la progression de la maladie ont été fortement surestimées. Bien que l'ACMTS ait suggéré une plage de réduction du prix du traitement selon des analyses exploratoires, les réserves mentionnées plus tôt ne permettent pas au Comité de déterminer une réduction du prix du pola-BR raisonnable qui rendrait son rapport cout/efficacité acceptable.

Le CEEP traite aussi de l'analyse de l'impact budgétaire : il est d'avis que l'estimation de l'impact budgétaire est associée à une forte incertitude et est sous-estimée. Il note aussi que l'impact budgétaire dépend largement de présomptions quant à l'adoption du traitement sur le marché, aux passages à de nouveaux traitements et au cout des traitements offerts à l'heure actuelle.

LES PREUVES EN BREF

Le Comité d'experts en examen (CEEP) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS a délibéré sur ce qui suit :

- une revue systématique du PPEA;
- des volets du rapport d'orientation clinique précisant le contexte clinique;
- une évaluation du modèle économique et de l'analyse d'impact budgétaire du fabricant;
- les conseils des groupes d'orientation clinique et économique du PPEA;
- les observations d'un groupe de défense des intérêts des patients, Lymphome Canada (LC);
- les commentaires de trois groupes de cliniciens inscrits : deux cliniciens provenant du comité consultatif sur les anticancéreux en hématologie d'Action Cancer Ontario (ACO), 20 cliniciens provenant de BC Cancer et de l'Université de la Colombie-Britannique (UBC), et trois cliniciens provenant de LC;
- les commentaires du Groupe consultatif provincial (GCP) du PPEA.

Le Comité s'est également penché sur les commentaires au sujet de sa recommandation initiale transmis par :

- un groupe de défense des intérêts des patients, LC;
- Un groupe de cliniciens : le comité consultatif sur les anticancéreux en hématologie d'ACO;
- le GCP;
- le promoteur, Hoffmann-La Roche.

La recommandation initiale du CEEP appuyait le remboursement du polatuzumab védotine en combinaison avec la bendamustine et le rituximab (pola-BR), dans le traitement du lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) en rechute ou réfractaire (R/R) non spécifié chez l'adulte qui n'est pas admissible à une GASC lorsque les conditions suivantes sont remplies :

- améliorer le rapport cout/efficacité jusqu'à un degré acceptable;
- voir à la faisabilité de l'adoption (impact budgétaire).

Selon la rétroaction sur la recommandation initiale du CEEP, le GCP, le promoteur, le groupe de défense des intérêts des patients et le groupe de cliniciens inscrits approuvent la recommandation initiale et appuient sa conversion rapide en recommandation finale.

Après avoir examiné la rétroaction, les membres du CEEP jugent que la recommandation initiale est admissible à la conversion rapide en recommandation finale et que son réexamen n'est pas nécessaire, car les parties prenantes sont unanimes quant à la population clinique dont il est question dans la recommandation initiale. Des précisions au sujet des délibérations initiales du CEEP apportées par suite de la rétroaction des parties prenantes figurent dans la recommandation finale.

Bénéfice clinique global

Portée de la revue systématique du PPEA

L'objectif de la revue systématique est d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du pola-BR dans le traitement du LDGCB R/R non spécifié chez l'adulte qui n'est pas admissible à une GASC et qui a reçu au moins un traitement antérieur.

Étude retenue : Un petit ECR ouvert de phase IB/II

La revue systématique du PPEA comprend un ECR ouvert de phase IB/II en cours, l'essai GO29365, portant sur des patients atteints d'un LDGCB R/R ayant déjà suivi au moins un traitement antérieur. L'essai comporte plusieurs volets, mais la soumission à l'ACMTS visait uniquement la portion de l'essai de phase II comparant les résultats des patients atteints d'un LDGCB R/R qui ont reçu, aléatoirement, le pola-BR ou le BR. L'essai visait 54 centres dans 12 pays, dont 4 sites canadiens qui ont fourni des données sur 44 patients.

Les principaux critères d'inclusion de l'essai GO29365 sont les suivants : avoir 18 ans ou plus, avoir un diagnostic de LDGCB R/R confirmé par biopsie (à l'exclusion des lymphomes transformés), avoir reçu au moins un traitement, avoir un indice fonctionnel Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) entre 0 et 2, avoir une neuropathie périphérique de grade 1 ou moins, être inadmissible à la greffe ou avoir reçu une GASC qui a échoué, et avoir une espérance de vie d'au moins 24 semaines. L'essai excluait les patients chez qui une maladie indolente s'est transformée en LDGCB, qui présentaient un lymphome primaire ou secondaire du système nerveux central, qui avaient subi une GASC, et qui avaient un cas actif d'hépatite B ou C ou le VIH.

Population étudiée : Population principalement blanche et masculine, âge médian de 69 ans, indice ECOG de 0 ou 1, différences entre les groupes dans certaines caractéristiques

L'essai GO29365 portait sur un total de 80 patients, répartis aléatoirement en deux groupes contenant chacun 40 patients. L'échantillon était principalement composé d'hommes (66 %) et de personnes de race blanche (71 %), et l'âge médian était de 69 ans. La plupart des patients (80 %) avaient un indice ECOG de 0 ou 1. Les patients devaient en principe être atteints d'un LDGCB, mais un patient était plutôt atteint d'un lymphome folliculaire et un autre, d'un lymphome de Burkitt. Pour ce qui est des traitements antérieurs, chez 80 % des patients, la maladie était considérée comme réfractaire, chez 84 % d'entre eux, la durée de la réponse était de 12 mois ou moins, et 20 % des patients avaient subi une greffe de cellules souches hématopoïétique ayant échoué. Des différences de plus de 10 % ont été observées entre les caractéristiques des deux groupes (pola-BR et BR), elles visaient la race (blanc : 65 % et 78 %), la principale raison de l'inadmissibilité à la greffe de cellules souches hématopoïétique (âge : 33 % et 48 %; GASC ayant échoué : 25 % et 15 %), l'issue du dernier traitement (réfractaire : 75 % et 85 %), caractéristiques de la maladie au début de l'essai (masse tumorale importante : 25 % et 38 %), et indice pronostique international (*International Prognostic Index*) au début de l'essai (élevé : 23 % et 43 %).

Principaux résultats quant à l'efficacité : Améliorations cliniquement importantes au taux de RC, à la SSP et à la SG

Le principal critère d'évaluation de l'essai était l'atteinte d'une RC, mesurée lors de l'évaluation de la réponse primaire (à la fin du traitement – six semaines après le jour 1 du cycle 6 ou de la dernière dose du médicament à l'étude), par TEP-TDM et déterminée par un CEI. Les critères d'évaluation secondaires, tous évalués par un CEI, étaient le taux de RC à la fin du traitement, mesuré par TDM seulement, le TRO à la fin du traitement, la meilleure réponse globale, la durée de la réponse et la SSP. La SG a fait l'objet d'une analyse exploratoire. La qualité de vie liée à la santé (QVLS) n'a pas été évaluée dans l'essai; cependant, la neuropathie périphérique, qui est un EI connu du polatuzumab védotine, a été évaluée par les patients à l'aide du questionnaire TNAS et par les chercheurs, à l'aide du score total de neuropathie (*Total Neuropathy Score*).

Aucun test d'hypothèse statistique n'est indiqué dans le protocole pour la partie randomisée de phase II de l'essai GO29365. Pour le principal critère d'évaluation, le promoteur a présumé un taux de RC de 40 % dans le groupe BR, et une augmentation de 25 % du taux de RC dans le groupe pola-BR. Le protocole ne comprend aucun plan de contrôle alpha pour tenir compte des différents tests de comparaison, et tous les résultats comptabilisés selon le temps avant leur survenue ont été résumés de manière descriptive. La date limite pour l'analyse primaire était le 30 avril 2018; à ce moment, tous les patients traités avaient été suivis pendant au moins un an après l'évaluation de la réponse préliminaire. La durée médiane du suivi dans l'analyse primaire était de 22,3 mois. Le promoteur a fourni des données sur l'efficacité à long terme fondées sur une nouvelle date de collecte de données, soit le 2 janvier 2020; à ce moment, la durée médiane du suivi était de 42,2 mois.

Critère d'évaluation principal

- Le taux de RC à la fin du traitement, déterminé par une évaluation du CEI à l'aide d'une TEP-TDM était de 40 % (n = 16) dans le groupe pola-BR et de 18 % (n = 7) dans le groupe BR; la différence entre les groupes était de 22 % (IC à 95 % de 3 % à 41 %).

Critères d'évaluation secondaires

- Le taux de RC à la fin du traitement déterminé par un CEI à l'aide de la TDM était de 22,5 % (n = non déclaré [ND]) dans le groupe pola-BR et de 2,5 % (n = ND) dans le groupe BR; la différence entre les groupes était de 20,0 % (IC à 95 % de 5,5 % à 35,1 %).
- Le TRO à la fin du traitement évalué par le CEI était de 45 % (n = 18) dans le groupe pola-BR et de 17,5 % (n = 7) dans le groupe BR. Chez deux patients (5 %) du groupe pola-BR et chez aucun patient du groupe BR, on a observé une réponse partielle à la fin du traitement.
- La meilleure réponse globale a aussi été rapportée, et il y avait plus de patients dont la meilleure réponse était la RC dans le groupe pola-BR (50 %) que dans le groupe BR (23 %). Chez cinq patients (12,5 %) du groupe pola-BR et chez un patient (2,5 %) du groupe BR, il y a eu une réponse partielle. Le TRO fondé sur la meilleure réponse était de 62,5 % dans le groupe pola-BR et de 25 % dans le groupe BR. Les résultats pour la meilleure réponse globale étaient les mêmes au moment de la nouvelle analyse.

- La durée médiane de la réponse évaluée par le CEI était de 12,6 mois (IC à 95 % de 7,2 mois à non estimable [NE]) dans le groupe pola-BR et de 7,7 mois (IC à 95 % de 4,0 à 18,9 mois) dans le groupe BR, ce qui correspond à un rapport des risques instantanés (RRI) de 0,47 (IC à 95 % de 0,19 à 1,14). Lors de la nouvelle analyse, la durée médiane de la réponse était de 10,9 mois (IC à 95 % de 5,7 à 40,7 mois) dans le groupe pola-BR et de 10,2 mois (IC à 95 % de 4,0 à 19,6 mois) dans le groupe BR, pour un RRI de 0,60 (IC à 95 % de 0,25 à 1,43).
- La SSP médiane évaluée par le CEI était de 9,5 mois (IC à 95 % de 6,2 à 13,9 mois) dans le groupe pola-BR et de 3,7 mois (IC à 95 % de 2,1 à 4,5 mois) dans le groupe BR, ce qui correspond à un RRI de 0,36 (IC à 95 % de 0,21 à 0,63). Au moment de la nouvelle analyse, la SSP évaluée par le CEI était de 9,2 mois (IC à 95 % de 6,0 à 13,9 mois) dans le groupe pola-BR et de 3,7 mois (IC à 95 % de 2,1 à 4,5 mois) dans le groupe BR, pour un RRI de 0,38 (IC à 95 % de 0,22 à 0,65).

Critère d'évaluation exploratoire

- La SG médiane était de 12,4 mois (IC à 95 % de 9,0 mois à NE) dans le groupe pola-BR et de 4,7 mois (IC à 95 % de 3,7 à 8,3 mois) dans le groupe BR, ce qui correspond à un RRI de 0,42 (IC à 95 % de 0,24 à 0,74). Lors de la nouvelle analyse, les résultats sur la SG étaient les mêmes.

Limites : Devis ouvert de l'essai, absence de calcul de puissance et de test d'hypothèse statistique officiels, différences dans les caractéristiques importantes, aucune évaluation de la QV

Les principales limites et les sources potentielles de biais de l'essai GO29365 ainsi que les données à l'appui incluses dans la soumission sont résumées ci-après :

- L'essai GO29365 a été effectué sans insu. Il est peu probable que cette limite soit une source de biais pour les résultats cliniques comme la mortalité et les résultats évalués par un CEI, mais elle pourrait l'être pour les résultats rapportés par les patients et les évaluations des effets néfastes. Le résultat rapporté par les patients à l'aide du questionnaire TNAS permettant d'évaluer l'effet de la neuropathie périphérique, et les résultats de cette évaluation pourraient avoir été biaisés par le fait qu'il s'agissait d'un essai sans insu, la neuropathie étant un EI connu du polatuzumab védotine. L'évaluation par les chercheurs de la gravité des EI rapportés pourrait avoir été influencée par le groupe auquel appartenait le patient (pola-BR ou BR), et les patients pourraient avoir été plus ou moins susceptibles de rapporter des EI s'ils savaient quel traitement ils recevaient.
- Le protocole ne mentionne aucune hypothèse statistique pour le principal critère d'évaluation, et aucun ajustement n'a été appliqué pour tenir compte des différentes comparaisons statistiques; l'analyse de tous les critères d'évaluation est donc susceptible de comporter des erreurs de première espèce.
- Aucun calcul officiel de la puissance n'a été réalisé à partir d'une hypothèse énoncée dans le protocole. Il s'agit d'un petit essai ne comportant que 40 patients dans chaque groupe. La petite taille de l'échantillon limite la fiabilité des analyses et des résultats en découlant.
- Il y avait des différences entre les deux groupes pour de nombreuses caractéristiques, et leur ampleur a compliqué leur évaluation en raison de la petite taille de l'échantillon. En effet, la majorité des différences avaient le potentiel d'influer sur les résultats en faveur du pola-BR. Le promoteur a évalué ces critères d'évaluation à l'aide de plusieurs modèles de régression de Cox et conclu que ces différences ne semblent pas modifier les résultats sur l'efficacité.
- La QVLS n'est pas évaluée dans l'essai. Le seul résultat rapporté par les patients est celui évalué par le questionnaire TNAS, soit les effets de la neuropathie périphérique. Cette analyse comporte des limites, notamment le fait que les données de référence n'étaient disponibles que pour la moitié des patients de l'essai, et qu'il y avait un fort taux d'attrition pendant l'essai, seulement 29 % des patients poursuivant leur adhésion au questionnaire tout au long de l'essai.
- La préparation lyophilisée de pola-BR, qui est utilisée au Canada, n'a pas été étudiée dans la portion de l'essai randomisé de phase II. Cette préparation a plutôt été ajoutée comme un autre volet de l'essai lors d'une modification au protocole. Après avoir réalisé une analyse comparative de la pharmacocinétique, la FDA a conclu qu'il n'y avait pas de différences importantes entre la préparation lyophilisée et la solution.

Renseignements sur les comparateurs : Absence de données indirectes fiables permettant de déterminer l'efficacité comparative du pola-BR par rapport aux traitements de référence actuels

En l'absence de données directes comparant le pola-BR à tous les autres traitements de référence comparateurs faisant partie de la norme de soins, le promoteur a soumis deux comparaisons indirectes des traitements évaluant l'efficacité du pola-BR par rapport aux autres traitements du LDGCB R/R :

- Le promoteur a soumis une comparaison indirecte ajustée par appariement évaluant l'efficacité du pola-BR par rapport au rituximab administré en combinaison avec la gemcitabine et l'oxaliplatine (R-GemOx), à la pixantrone, au tisengenlecleucel (thérapie par cellules CAR-T) et à l'acicabtagène ciloleucel (thérapie par cellules CAR-T). La comparaison a utilisé les données

individuelles des patients de l'essai GO29365 pour générer une pondération des patients et reproduire les caractéristiques rapportées dans les essais sur les comparateurs. Les résultats pondérés indiquent une différence statistiquement significative dans le taux de RC entre le pola-BR et le R-GemOx (RC : 37,2 %; IC à 95 % de 15,9 % à 76,1 %) et entre le pola-BR et le tisagenlecleucel (RC : 23,2 %; IC à 95 % de 9,8 % à 36,0 %). Les résultats ne montraient toutefois pas de différence statistique entre le pola-BR et l'acicabtagène ciloleucel pour la RC (-6,5; IC à 95 % de -25,5 à 13,5) et la SG (1,38; IC à 95 % de 0,57 à 3,31). Aucune comparaison indirecte ajustée par appariement n'a été réalisée pour l'innocuité ou la QVLS. En général, l'applicabilité de l'analyse du promoteur a été réduite par sa portée limitée et ses limites potentielles, qui sont largement attribuables au petit volume de données et à leur faible qualité. L'équipe des spécialistes de la méthodologie de l'AMCTS a relevé des limites quant à l'hétérogénéité de la population, au faible nombre d'ajustements pour tous les facteurs pronostics et les modificateurs de l'effet, à la précision réduite en raison des petits échantillons, et à l'inclusion d'études ouvertes non comparatives. Dans l'ensemble, l'évaluation critique de la comparaison indirecte ajustée par appariement permet de conclure que les résultats de l'analyse devraient être interprétés avec prudence.

- Le promoteur a aussi soumis une analyse pondérée selon le score de propension pour comparer la SG et la SSP entre le groupe pola-BR de l'essai GO29365 et un ensemble de chimiothérapies à partir d'un ensemble de données réelles provenant d'Oncology Outcomes (O2) en Alberta. Cette analyse a été effectuée à l'aide de la méthode de la pondération inverse sur la probabilité d'être traité et de nombreuses analyses de sensibilité. L'équipe des spécialistes de la méthodologie de l'AMCTS a évalué que les analyses soumises comportaient des limites majeures qui limitaient l'applicabilité des résultats. Elle a relevé des limites liées à la taille des cohortes utilisées, à la capacité de pondérer efficacement les données réelles et les données de l'essai, et aux différences importantes dans les caractéristiques des patients entre les volets de l'essai. En général, l'évaluation critique de la comparaison indirecte ajustée par appariement permet de conclure que les résultats de l'analyse devraient être interprétés avec prudence.

Innocuité : Incidence accrue d'EI de grade 3 ou 4, et d'effets indésirables menant à la réduction de la dose, à l'interruption du traitement ou à l'arrêt complet de celui-ci avec le pola-BR

Dans la population visée par l'évaluation de l'innocuité (N = 78), 100 % des patients du groupe pola-BR et 97 % des patients du groupe BR ont connu un EI. Des EI de grade 3 ou 4 se sont produits chez 84 % et 72 % des patients, respectivement. L'anémie était l'EI le plus fréquent dans le groupe pola-BR (54 % et 26 % dans le groupe BR; grade 3 ou 4 : 28 % et 18 %), suivi de la neutropénie (54 % et 39 %; grade 3 ou 4 : 46 % et 33 %), la thrombopénie (49 % et 28 %; grade 3 ou 4 : 41 % et 23 %), et la neuropathie périphérique (44 % et 8 %; aucun cas de grade 3 ou 4). La diarrhée était aussi un EI courant dans le groupe pola-BR (39 % et 28 %; grade 3 ou 4 : 3 % dans chaque groupe). Des EIG se sont produits chez 64 % des patients du groupe pola-BR et chez 62 % des patients du groupe BR. Les EIG les plus courants dans le groupe pola-BR étaient la pneumonie (8 % et 8 %), la neutropénie fébrile (10 % et 10 %) et la pyrexie (10 % et 0 %). Il y a eu davantage d'arrêts complet du traitement en raison d'EI dans le groupe pola-BR que dans le groupe BR (33 % et 13 %), et 31 % des patients traités par pola-BR ont arrêté le polatuzumab védotine. En tout, 72 % des patients du groupe pola-BR et 49 % des patients du groupe BR ont vu leur dose réduite ou leur traitement interrompu en raison d'un EI.

Dans le groupe pola-BR, quatre décès (9 % des patients) ont été décrits comme des EI; dans le groupe BR, ce sont six décès (15 %) qui ont été décrits ainsi. Dans le premier groupe, les EI mortels semblaient tous liés à une infection ou à une pneumonie. Dans le second groupe, il y a eu trois décès en raison d'une infection, et un décès lié à un évènement cardiaque, un lié à un accident vasculaire cérébral non spécifié et un décès soudain.

Au moment de la nouvelle analyse, une malignité secondaire avait été rapportée chez deux patients (5,1 %) dans chacun des groupes. Deux patients du groupe pola-BR et un patient du groupe BR avaient une malignité secondaire.

Besoin et fardeau de la maladie : Besoin non comblé de traitements offrant une prise en charge à long terme de la maladie

Le LNH est un cancer du système immunitaire regroupant plus de 60 types de lymphomes. En 2018, l'incidence estimée du LNH était de 8 300 cas par année, pour un taux d'incidence normalisé selon l'âge de 20,8 cas par 100 000 Canadiens. Le LDGCB est une forme de LNH agressif représentant environ 30 % des cas de lymphome au Canada. Le LDGCB R/R survient chez 30 % à 40 % des patients après un traitement de première intention. Il n'existe aucun traitement de référence pour les patients inadmissibles à la greffe et, bien que différents traitements par chimiothérapie soient disponibles, aucun n'est offert dans l'intention de guérir la maladie à long terme. Les patients inadmissibles au traitement forment plus de 50 % de la population R/R, mais une portion d'entre eux est trop mal en point ou présente trop de comorbidités pour entreprendre un autre traitement. Les patients admissibles à la greffe qui ne répondent pas à la chimiothérapie de rattrapage ou qui connaissent une rechute après une GASC, soit jusqu'à 70 % d'entre eux, ont aussi très peu d'options thérapeutiques. Jusqu'à récemment, il n'existait aucune bonne option thérapeutique pour ces patients, et ils recevaient des soins palliatifs par chimiothérapie orale ou par radiothérapie, avec un pronostic de moins de 6 mois. Récemment, la

thérapie par cellules CAR-T a commencé à être offerte aux patients atteints d'un LDGCB; elle requiert toutefois un bon indice fonctionnel et un fardeau du lymphome qui peut être toléré plusieurs semaines, le temps de produire les cellules pour ce traitement. Le protocole entraîne aussi des effets toxiques uniques, et peut donc ne pas être approprié pour les patients présentant des comorbidités ou un mauvais indice fonctionnel. Par ailleurs, la thérapie par cellules CAR-T ne sera disponible que dans certains centres. Ainsi, les obstacles liés aux déplacements, les limites dans les ressources et les restrictions dans le financement fédéral pourraient limiter le nombre de patients qui y auront accès. Enfin, une portion des patients recevant la thérapie par cellules CAR-T connaîtra ultimement une progression de la maladie et aura besoin d'autres traitements. À la lumière de tous ces facteurs, des options thérapeutiques offrant une prise en charge à long terme de la maladie sont nécessaires pour les patients atteints de LDGCB R/R.

Commentaires de cliniciens inscrits : Besoin non comblé d'une nouvelle option thérapeutique pour le LDGCB R/R; on anticipe que le pola-BR sera le nouveau traitement de référence

Trois groupes de cliniciens ont fourni des commentaires : deux cliniciens provenant du comité consultatif sur les anticancéreux en hématologie d'ACO, 20 cliniciens provenant de BC Cancer et de UBC, et trois cliniciens provenant de LC. Les commentaires reçus indiquent qu'il n'existe actuellement aucun traitement de référence pour les patients atteints d'un LDGCB R/R inadmissibles à la greffe parce qu'aucun essai randomisé n'a permis d'établir qu'un traitement est supérieur aux autres dans cette population. Les options thérapeutiques pour ces patients comprennent des médicaments chimiothérapeutiques comme agents uniques séquentiels, ou des combinaisons de chimiothérapie à visée principalement palliative. Les stéroïdes ou la radiothérapie peuvent être offerts en contexte palliatif, surtout pour réduire les symptômes. Les cliniciens notent que le traitement le plus courant pour la maladie R/R est une combinaison de chimiothérapies à base de sels de platine, mais que cette option ne convient généralement pas aux patients âgés ou présentant des comorbidités puisqu'elle est souvent trop intensive et trop toxique. Les commentaires des cliniciens inscrits indiquent que de nombreux patients atteints d'une maladie R/R ont déjà reçu une chimiothérapie à base de sels de platine par le passé et qu'ils ont donc besoin d'une nouvelle option thérapeutique. L'ajout de nouveaux agents chimiothérapeutiques pourrait être difficile en raison de l'intersection des profils de toxicité et de l'accès à ce type d'approche, qui est souvent limité aux essais cliniques. Les cliniciens croient que le pola-BR pourrait devenir un nouveau traitement de référence. Ils ont aussi parlé d'autres points du cheminement thérapeutique où le pola-BR pourrait être utilisé au-delà de l'objet de la demande de remboursement. En l'absence d'un traitement de référence universel, et selon son efficacité, sa tolérabilité et son potentiel de prise en charge à long terme de la maladie, le pola-BR pourrait représenter une option thérapeutique pour les patients atteints d'un LDGCB R/R qui ne sont pas admissibles à une GASC et chez qui la maladie a progressé après un traitement antérieur. Les cliniciens ont aussi discuté de la possibilité pour le pola-BR de servir de traitement intermédiaire avant la GASC ou la thérapie par cellules CAR-T, au lieu de la chimiothérapie à base de sels de platine (p. ex., R-GDP). Ils notent aussi que le pola-BR pourrait possiblement remplacer la chimiothérapie palliative classique en cas de rechute à la suite de la GASC.

Les trois groupes de cliniciens indiquent qu'ils ont déjà travaillé avec le pola-BR. Les cliniciens de LC et de BC Cancer et de UBC notent que le pola-BR a des effets secondaires semblables à ceux du BR, sauf pour une plus grande fréquence de neutropénie. Les cliniciens de LC mentionnent aussi que la neuropathie grave (grade 2 ou supérieur) serait une contraindication au polatuzumab védotine. En général, les cliniciens estiment que le pola-BR est une meilleure option que les chimiothérapies à base de sels de platine utilisées actuellement dans le traitement du LDGCB R/R.

Valeurs et attentes des patients

Expérience des patients atteints du LDGCB : Symptômes physiques majeurs et grande détresse émotionnelle et financière ayant des répercussions sur la QV

LC a fourni les rétroactions tirées de deux sondages en ligne auprès de patients atteints d'un LDGCB : un auprès de personnes n'ayant jamais reçu le pola-BR comme traitement, et un auprès de patients l'ayant déjà reçu comme traitement. Au total, 114 patients ont répondu aux sondages (107 n'ayant jamais eu de traitement au pola-BR et 7 l'ayant déjà eu comme traitement).

Du point de vue des patients, les symptômes physiques associés au LDGCB et à son traitement les plus débilissants comprenaient la fatigue, la tuméfaction ganglionnaire, les importantes sueurs nocturnes, la perte de poids, la perte d'appétit, les symptômes s'apparentant à ceux de la grippe et la toux persistante. Outre les effets physiques, les patients ont aussi vécu un stress mental et émotionnel, notamment la crainte de la récurrence de la maladie, la perte de mémoire, l'anxiété, les problèmes de concentration, la difficulté à dormir, la perte de libido, le stress associé au diagnostic et la dépression. La plupart des patients ont indiqué que ces symptômes entraînaient une détérioration de leur QV. LC a noté que la maladie et les traitements associés peuvent avoir des répercussions sur la vie quotidienne. De nombreux répondants ont rapporté une diminution de leur capacité à travailler ou à étudier, et mentionné la retraite hâtive et l'absence de sécurité financière ou de revenu comme étant des limites et des sources de stress ayant un impact sur leur vie.

La chimio-immunothérapie par la combinaison R-CHOP était le traitement de première intention le plus souvent rapporté; il a été reçu par 83 % des répondants. Une autre option (traitement de deuxième intention ou plus) était la GASC. Les effets secondaires du traitement le plus souvent rapportés par plus de 50 % des patients répondants étaient la perte de cheveux, la fatigue, les problèmes de mémoire ou la confusion, la neutropénie et la nausée. Les patients ont aussi mentionné que la fatigue associée au traitement avait un effet si important qu'ils étaient incapables de faire plus que le minimum et qu'ils faisaient très peu de choses à la maison pour conserver leur énergie pour le travail. Les patients ont aussi indiqué que le nombre de consultations en clinique, la durée des perfusions, les réactions et le nombre d'infections avaient une incidence négative sur leur QV.

Valeurs, expérience ou attentes des patients par rapport au traitement : Temps de rémission et de survie plus long et meilleure QV

En tout, sept patients ont indiqué qu'ils avaient déjà essayé le pola-BR comme traitement pour un LDGCB. Selon eux, le protocole d'administration du pola-BR était supérieur à celui des autres traitements de chimiothérapie, puisqu'il comportait moins de perfusions. Deux patients ont indiqué qu'ils n'avaient eu aucun effet secondaire avec le pola-BR. Les effets secondaires les plus rapportés étaient la nausée et la fatigue. Les autres effets secondaires étaient la neutropénie, la thrombopénie, la faible tension artérielle, l'agueusie, des éruptions cutanées et la neuropathie périphérique. Un patient a dû être hospitalisé en raison d'effets secondaires et deux patients ont eu de la nausée pendant plus de deux mois. La plupart des patients ont indiqué que le traitement par le pola-BR n'avait pas eu de répercussions négatives importantes sur leur QV. Quatre patients ont mentionné que leur santé physique et leur QV s'étaient améliorées avec le pola-BR, et trois ont indiqué que leur santé mentale s'était améliorée parce qu'ils étaient en mesure de faire des choses qu'ils étaient incapables de faire auparavant et pendant le traitement. Deux patients ont indiqué que leur santé mentale n'avait pas changé avec le traitement par pola-BR. En général, les patients ont décrit leur expérience avec le pola-BR comme bonne à excellente et ont indiqué qu'ils prendraient ce traitement de nouveau si c'était nécessaire. Tous les patients ont dit qu'ils recommanderaient le pola-BR à d'autres patients comme traitement du LDGCB.

Dans l'ensemble, les patients ont indiqué accorder de la valeur à une rémission et une survie prolongées par rapport aux autres traitements actuels, puis à l'amélioration de la QV. Près de la moitié des répondants ont mentionné qu'ils toléreraient les effets secondaires d'un nouveau traitement s'il s'agissait d'effets à court terme.

ÉVALUATION ÉCONOMIQUE

Le polatuzumab védotine est administré par voie intraveineuse, pendant 90 minutes pour la dose d'attaque, et pendant 30 minutes pour les doses subséquentes, à 1,8 mg par kg, en combinaison avec la bendamustine et le rituximab (traitement appelé *pola-BR*) pour au plus six cycles de traitement de 21 jours. Le nombre moyen de cycles de traitement pendant l'essai a été utilisé pour estimer la durée moyenne du traitement par pola-BR (polatuzumab védotine : 4,44 cycles; bendamustine : 4,51 cycles; rituximab : 4,51 cycles). Au prix soumis de 14 750 \$ par fiole de 140 mg, le coût estimé par patient par période de 28 jours pour le polatuzumab védotine est de 20 748 \$, et de 28 611 \$ pour le traitement total par patient par cycle (en combinaison avec la bendamustine et le rituximab).

Le promoteur a fourni une analyse coût-utilité comparant les coûts et les résultats pour le pola-BR à une moyenne pondérée des traitements utilisés actuellement (ensemble de comparateurs) pour les patients atteints d'un LDGCB R/R non spécifié qui ne sont pas admissibles à la GASC et qui ont déjà subi au moins un traitement antérieur. La population modélisée reproduit les caractéristiques de la population de l'essai GO29365, pour la demande de remboursement du promoteur et les indications approuvées par Santé Canada. Le promoteur a présumé que la distribution de la population dans l'essai GO29365 était généralisable aux patients canadiens atteints d'un LDGCB R/R. Le modèle de survie partitionnée soumis utilisait les états de santé suivants : SSP, progression de la maladie et décès. Tous les patients commençaient à l'état SSP et à la fin de chaque semaine, l'état des patients était réévalué. L'analyse économique a été effectuée dans un horizon temporel de 20 ans, du point de vue de l'organisme public payant les soins. Les données de l'essai GO29365 (données de janvier 2020) ont été utilisées pour définir les caractéristiques de la population au moment de référence. L'efficacité du pola-BR a été calculée en regroupant les données de trois cohortes de l'essai : le volet randomisé pola-BR (cohorte C), le volet sur l'innocuité (cohorte 1A) et le volet de phase II ayant reçu la préparation lyophilisée (cohorte G/H). Le promoteur a indiqué qu'il a procédé à une analyse groupée pour faire augmenter la précision et que la cohorte G/H avait des critères d'inclusion, des caractéristiques au début de l'étude et des résultats sur l'efficacité clinique semblables à ceux de la cohorte C. L'efficacité de l'ensemble de comparateurs provenait de patients ciblés par le promoteur dans la base de données d'O2 en Alberta, qui avaient reçu un diagnostic de LDGCB entre 2012 et 2015 et qui n'étaient pas admissibles à une greffe. D'autres critères de sélection ont été appliqués pour faire correspondre cet échantillon à celui de l'essai GO29365. L'efficacité du pola-BR par rapport à l'ensemble de comparateurs a été calculée à l'aide de la pondération inverse sur la probabilité d'être traité (pola-BR : n = 91; ensemble de comparateurs : n = 42). L'efficacité à long terme a été estimée en ajustant des modèles de survie paramétriques aux données de SG et de SSP des patients pour chaque option thérapeutique. La sélection du modèle se fondait sur la validité clinique et la correspondance statistique selon les critères d'information d'Akaike et bayésiens, l'évaluation visuelle et la plausibilité clinique. Dans le cas de référence, les données sur la SG et la SSP à long terme

pour le pola-BR et l'ensemble de comparateurs ont été estimées à l'aide de la fonction gamma généralisée. Les patients pouvaient recevoir d'autres traitements une fois que la maladie avait progressé.

L'ACMTS a relevé des limites importantes dans l'analyse pharmacoéconomique du promoteur :

- En raison de l'absence de données directes, le promoteur a calculé l'efficacité comparative à l'aide d'une approche fondée sur le score de propension. L'ACMTS a relevé d'importantes limites liées à la taille de la cohorte utilisée, à la capacité de pondérer efficacement les données réelles et les données de l'essai, et aux différences entre les volets. Cela a introduit une incertitude importante dans la comparaison indirecte, qui pourrait ne pas être suffisamment prise en compte dans l'analyse économique soumise. Ainsi, toute analyse fondée sur ces données devrait être interprétée avec prudence.
- Le promoteur a regroupé les données sur l'efficacité du pola-BR de différentes cohortes de patients de l'essai GO29365. L'ACMTS émet des réserves quant au regroupement des données, compte tenu des différences notables dans le plan de l'étude qui pourraient induire une hétérogénéité (méthodologique et clinique) entre les cohortes. Sans ajustement approprié pour l'hétérogénéité, le regroupement de ces cohortes pourrait biaiser les résultats.
- Les experts cliniques consultés pour cet examen croient que les taux de survie estimés dans le modèle du promoteur, surtout pour les patients dont la maladie a progressé, sont surestimés et ne correspondent pas aux taux de survie observés et attendus pour cette population de patients, quel que soit le groupe de traitement.
- L'ACMTS relève des erreurs dans le modèle du promoteur : utilisation d'une fiole de format non approuvé (30 mg); exclusion du prix des produits biologiques ultérieurs pour le rituximab, y compris l'utilisation d'anti-CD20 dans un traitement subséquent; et du faible nombre d'itérations. L'ACMTS a été en mesure de faire des ajustements pour tenir compte de ces erreurs.

L'ACMTS n'est pas en mesure de remédier à plusieurs limites majeures, notamment la qualité des données comparatives et l'utilisation d'un ensemble de comparateurs. Les problèmes liés aux données cliniques empêchent la réalisation d'une évaluation raisonnable du rapport cout/efficacité; ainsi, un cas de référence de l'ACMTS n'a pas pu être obtenu. L'ACMTS a présenté un cas de référence corrigé fondé sur la soumission du promoteur, ce qui a fait augmenter le rapport cout/efficacité différentiel. De plus, l'ACMTS a entrepris une série de réanalyses exploratoires indiquant que le rapport cout/efficacité différentiel du pola-BR serait dans les faits probablement plus élevé que l'estimation du promoteur, pouvant aller de 67 000 \$ à 147 000 \$ par AVAQ. Cela semble toutefois indiquer que le pola-BR offrirait une meilleure prise en charge de la maladie que l'ensemble de traitements comparables après la progression, ce qui reste hypothétique et sans fondement biologique selon les experts cliniques consultés par l'ACMTS. Selon l'ensemble d'analyses exploratoires, il faudrait réduire le prix du polatuzumab védotine de 35 % à 84 % pour rendre son rapport cout/efficacité acceptable à un seuil de volonté de payer de 50 000 \$ par AVAQ comparativement à l'ensemble de comparateurs. Cela dit, en raison de l'incertitude relevée dans les renseignements cliniques comparatifs et la modélisation, ces résultats doivent être interprétés avec prudence.

FAISABILITÉ DE L'ADOPTION

Aspects à prendre en considération dans la mise en œuvre et impact budgétaire : L'impact budgétaire est important et sous-estimé

L'ACMTS relève les principales limites suivantes dans l'analyse du promoteur : les traitements utilisés dans la pratique clinique canadienne pourraient ne pas être les mêmes que ceux inclus dans l'analyse du promoteur; la part de marché du pola-BR est sous-estimée; et d'autres éléments ne correspondraient pas à l'évaluation économique (p. ex., les traitements subséquents ont été exclus). La réanalyse de l'ACMTS a augmenté la proportion de patients admissibles et présumé qu'un générique du rituximab serait utilisé. La réanalyse par l'ACMTS de l'impact budgétaire soumis par le promoteur suggère que l'impact budgétaire estimé de l'introduction du pola-BR serait de 66 588 692 \$ pour les trois premières années.

Des questions ayant trait aux traitements financés, aux patients admissibles, à la mise en œuvre et à la séquence d'administration et à la priorité des traitements sont abordées à l'annexe 1.

Au sujet de la recommandation

Le Comité d'experts en examen du PPEA

Le Comité d'experts en examen (CEEP) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS formule ses recommandations conformément à son cadre de délibération. Voici les membres du Comité et leur fonction :

D ^{re} Maureen Trudeau, oncologue (présidente)	D ^{re} Leela John, pharmacienne
D ^{re} Catherine Moltzan, oncologue (vice-présidente)	D ^{re} Christine Kennedy, médecin de famille
Daryl Bell, patient substitut	D ^r Christian Kollmannsberger, oncologue
D ^{re} Jennifer Bell, bioéthicienne	Cameron Lane, patient
D ^r Kelvin Chan, oncologue	D ^r Christopher Longo, économiste de la santé
D ^r Matthew Cheung, oncologue	Valerie McDonald, patiente
D ^r Winson Cheung, oncologue	D ^{re} Marianne Taylor, oncologue
D ^r Michael Crump, oncologue	D ^{re} W. Dominika Wranik, économiste de la santé
D ^r Avram Denburg, oncologue pédiatre	

Tous les membres ont participé aux délibérations et au vote sur la recommandation initiale, à l'exception des personnes suivantes :

- Le Dr Kelvin Chan, qui n'était pas présent à la réunion
- La D^{re} Maureen Trudeau, qui n'a pas voté en raison de sa fonction de présidente du Comité.

Comme la recommandation initiale satisfait les critères de conversion rapide en recommandation finale, il n'y a pas eu de réunion de reconsidération, de délibération ni de vote en vue de la recommandation finale.

Conflits d'intérêts

Tous les membres du Comité d'experts en examen du PPEA sont tenus de se conformer aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts dans le cadre du PPEA; la déclaration de conflits d'intérêts de chaque membre paraît à la page du site Web de l'ACMTS et les membres du CEEP doivent divulguer les conflits d'intérêts au fur et à mesure. En ce qui concerne l'examen de pola-BR dans le traitement du LDGCB, aucun membre n'est en conflit d'intérêts réel, possible ou perçu, et conformément aux *Lignes directrices sur les conflits d'intérêts du PPEA*, aucun membre n'a été exclu du vote.

Sources d'information consultées

Pour éclairer ses délibérations, le CEEP a à sa disposition le rapport d'orientation clinique et le rapport d'orientation économique du PPEA, qui comprennent le résumé des observations de groupes de défense des intérêts de patients, de cliniciens inscrits et du Groupe consultatif provincial ainsi que la version originale des observations de groupes de défense des intérêts de patients. Les rapports d'orientation sont rédigés dans le cadre du processus d'examen du PPEA et sont diffusés sur le site Web. Pour plus de renseignements, veuillez consulter ces rapports d'orientation.

Consultation d'information du domaine public

Pour le PPEA, il est essentiel que les recommandations du CEEP s'appuient sur de l'information pouvant être diffusée publiquement. Toute l'information transmise au CEEP aux fins de délibération est traitée conformément aux lignes directrices de divulgation d'information dans le cadre du PPEA. Le présent document ne contient aucune information confidentielle.

Usage de la présente recommandation

La présente recommandation du CEEP ne saurait tenir lieu d'avis ou de conseils professionnels. Elle se veut utile aux dirigeants et aux décideurs du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. La recommandation, à laquelle des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusée à titre d'information et d'éducation exclusivement et elle ne saurait remplacer le discernement ou le jugement du clinicien dans la prise en charge d'un patient en particulier, un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions ni l'avis ou l'opinion en bonne et due forme d'un médecin.

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, par là, 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 du 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 à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

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.

ANNEXE 1 : RÉPONSES DU CEEP AUX QUESTIONS DU GCP SUR LA MISE EN ŒUVRE

Question du GCP	Recommandation du CEEP
Population de patients admissibles	
<p>Les patients suivants seraient-ils admissibles au traitement par pola-BR?</p> <ul style="list-style-type: none"> • enfants • patients ayant déjà subi une GASC • patients chez qui la maladie a progressé après une thérapie par cellules CAR-T • patients chez qui la GASC a échoué et patients qui n'étaient pas admissibles à la GASC 	<p>Selon les critères d'admissibilité de l'essai GO29365, le CEEP et le GOC étaient d'accord quant à l'admissibilité des groupes de patients suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enfants : Ces patients n'ont pas été inclus dans l'essai, et ne devraient donc pas être admissibles à un traitement par pola-BR. • Patients ayant déjà subi une GASC : Ces patients étaient admissibles à l'essai GO29365; ils devraient donc être admissibles au traitement par pola-BR. • Patients chez qui la maladie a progressé après une thérapie par cellules CAR-T : Ces patients étaient admissibles à l'essai; ils devraient donc être admissibles au traitement par pola-BR. • Patients chez qui la GASC a échoué et patients qui n'étaient pas admissibles à la GASC : Selon les critères d'inclusion de l'essai, les patients qui étaient inadmissibles à la GASC ou ceux chez qui celle-ci avait échoué étaient admissibles à l'essai, et devraient donc être admissibles au traitement par pola-BR.
<p>Le GCP a relevé d'autres critères d'exclusion dans l'essai, notamment pour les patients atteints d'un lymphome folliculaire transformé en LDGCB, d'un lymphome du SNC ou d'un lymphome agressif lié au VIH. Le GCP aimerait savoir si ces critères d'exclusion doivent aussi être appliqués pour le remboursement du pola-BR.</p>	<p>Le CEEP et le GOC étaient d'avis que, bien que les patients atteints d'un lymphome folliculaire transformé en LDGCB ou d'un LDGCB lié au VIH aient été exclus de l'essai, leur admissibilité à un traitement par pola-BR devrait être laissée à la discrétion du médecin traitant, puisque ces patients sont généralement admissibles aux mêmes approches de traitements que les autres patients atteints d'un lymphome à grandes cellules B agressif.</p> <p>Les patients atteints d'un lymphome du SNC actif ne devraient toutefois pas être admissibles au traitement.</p>
<p>Le GCP a noté que les patients utilisant d'autres traitements du LDGCB R/R qui ne progressent pas aussi bien que les patients qui viennent de commencer un traitement de deuxième intention devront faire l'objet d'une décision rapide.</p>	<p>Au moment de la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement pour le pola-BR, les autorités compétentes pourraient vouloir prendre une décision quant à la nécessité d'offrir rapidement la combinaison aux patients atteints d'un LDGCB R/R qui reçoivent présentement un autre traitement et qui n'ont pas connu de progression ainsi qu'aux patients qui viennent de commencer un traitement de deuxième intention.</p>
<p>Le GCP a noté les potentielles indications permettant d'utiliser le pola-BR en tant que traitement intermédiaire du LDGCB R/R menant à la greffe de cellules souches ou à la thérapie par cellules CAR-T chez les patients atteints d'un LDGCB R/R admissibles à la greffe ou au traitement de première intention et chez les patients atteints d'un autre lymphome non hodgkinien agressif (lymphome de Burkitt, lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B, lymphome de forme frontière ou « grey zone »).</p>	<p>Le CEEP et le GOC s'entendent pour dire qu'aucune donnée ne permet de guider les décisions sur l'utilisation du pola-BR dans ces situations. La réponse au pola-BR pourrait ouvrir la porte à la thérapie par cellules CAR-T comme traitement intermédiaire; le CEEP, le GOC et les cliniciens inscrits s'entendent pour dire qu'il s'agirait là d'une issue raisonnable à l'utilisation du pola-BR. Le CEEP estime que le pola-BR ne devrait pas être utilisé chez les patients dont le LDGCB n'a pas été traité par le passé ou comme traitement de rattrapage pour les patients inadmissibles à la GASC, puisqu'il existe des traitements de référence bien établis pour ces patients. L'utilisation du pola-BR pour des variantes du lymphome à grandes cellules B comme le lymphome de forme frontière et le lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B serait raisonnable, bien que les patients atteints de ces lymphomes n'étaient pas explicitement inclus dans l'essai GO29365. On ignore si le pola-BR aurait un effet dans le traitement du lymphome de Burkitt.</p>

Mise en œuvre	
<p>Le GCP recherche des conseils sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> • la durée du traitement; • les critères d'arrêt du traitement; • la faisabilité de la combinaison du polatuzumab védotine avec d'autres formes de chimio-immunothérapies. 	<p>Selon les données disponibles de l'essai GO29365, le CEEP et le GOC sont d'accord sur les points suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Durée du traitement : Les patients devraient être traités pour au plus six cycles. • Critères d'arrêt du traitement : Les patients devraient être traités pour au plus six cycles en l'absence d'effets toxiques inacceptables. • Combinaison du polatuzumab védotine à d'autres formes de chimiothérapies et de chimio-immunothérapies : Il n'existe pas d'études sur le polatuzumab védotine en combinaison avec d'autres traitements ou celles-ci sont toujours en cours; ainsi, le polatuzumab védotine ne devrait pour le moment pas être combiné avec des traitements autres que le BR.
<p>La monographie de produit indique une aiguille et une seringue pour la préparation. Le GCP aimerait savoir si le traitement est compatible avec les systèmes d'administration sans aiguille ou en circuit fermé.</p>	<p>Le CEEP note qu'après clarification auprès du promoteur, l'utilisation de systèmes d'administration en circuit fermé n'est pas décrite dans l'étiquette approuvée ou dans la notice. Le Comité et le GOC sont donc d'avis qu'aucune recommandation ne peut être faite à ce propos. L'utilisation d'un système d'administration en circuit fermé devrait être laissée à la discrétion du fournisseur de soins.</p>
<p>Le GCP souhaite savoir si la prise en charge normale du syndrome de lyse tumorale s'applique dans ce contexte.</p>	<p>Le CEEP et le GOC estiment que la prise en charge normale du syndrome de lyse tumorale devrait s'appliquer dans ce contexte.</p>
<p>Le GCP a noté que l'obinutuzumab était une option dans l'essai de phase IB/II; il souhaite donc savoir si l'obinutuzumab est une option pour les patients qui ont des réactions graves liées à la perfusion de rituximab.</p>	<p>L'essai GO29365 comprenait des volets de phase IB et II (extension non randomisée) s'intéressant aux patients atteints d'un LDGCB R/R traités par polatuzumab védotine en combinaison avec la bendamustine et l'obinutuzumab. Le CEEP indique qu'il n'a pas examiné ces données en détail et que l'équipe d'examen de l'ACMTS ne les a pas non plus évaluées de manière critique. Le CEEP mentionne toutefois que dans la pratique actuelle, l'obinutuzumab n'est pas considéré comme un remplacement du rituximab chez les patients qui ne tolèrent pas ce dernier médicament.</p>
Ordre d'administration et priorité des traitements	
<p>Le GCP cherche à confirmer la place du pola-BR en thérapie et dans la séquence de traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Quelles sont les options après l'échec du pola-BR, y compris la thérapie par cellules CAR-T anti-CD19? • Dans les cas où le pola-BR est utilisé comme traitement intermédiaire menant à la thérapie par cellules CAR-T, la bendamustine peut-elle être omise, si cela est approprié, pour éviter de réduire le nombre de lymphocytes T? • Quel est le nombre et les types de traitements à tenter avant de proposer le pola-BR? • Si le BR n'est pas toléré, est-il possible de passer au polatuzumab védotine et à d'autres formes de chimio-immunothérapie? 	<p>Le CEEP et le GOC s'entendent sur les scénarios suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Options après l'échec du pola-BR : Ces options devraient être laissées à la discrétion du médecin traitant, mais des options comme les thérapies par cellules CAR-T anti-CD19 pourraient être envisagées. • Utilisation du pola-BR pour passer à la thérapie par cellules CAR-T et omission de la bendamustine : La bendamustine peut être omise si cette décision est appropriée selon un jugement clinique. Il n'y a toutefois pas de données pour appuyer cette utilisation. • Nombre et types de traitements antérieurs : Selon les critères de l'essai GO29365, les patients chez qui la maladie était R/R après au moins un traitement et qui n'étaient pas admissibles à la greffe sont admissibles au traitement par pola-BR. • Passage au polatuzumab védotine et à une autre forme de chimio-immunothérapie si le BR n'est pas toléré : Comme indiqué, aucune donnée n'appuie l'utilisation sécuritaire du polatuzumab védotine en combinaison avec d'autres chimio-immunothérapies.

BR = bendamustine et rituximab; CEEP = Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS; GASC = greffe autologue de cellules souches; GCP = Groupe consultatif provincial; GOC = groupe d'orientation clinique; ; LDGCB = lymphome diffus à grandes cellules B; pola-BR = polatuzumab védotine avec bendamustine et rituximab; R/R = en rechute ou réfractaire; SNC = système nerveux central