

COMITÉ D'EXPERTS EN EXAMEN DU PPEA (CEEP)

Recommandation finale au sujet de l'obinutuzumab (Gazyva) dans le traitement du lymphome folliculaire

Médicament	Obinutuzumab (Gazyva)
Critère de remboursement demandé	Combiné à une chimiothérapie, puis en monothérapie chez les patients manifestant une réponse, dans le traitement d'un lymphome folliculaire de stade II (tumeur volumineuse ≥ 7 cm), III ou IV non traité auparavant.
Demandeur	Hoffmann-La Roche
Fabricant	Hoffmann-La Roche
Date de l'avis de conformité	Le 5 juillet 2018
Date de présentation de la demande	Le 15 mars 2018
Parution de la recommandation initiale	Le 30 août 2018
Parution de la recommandation finale	Le 1 ^{er} novembre 2018

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

Le CEEP formule la présente recommandation finale après avoir réexaminé la recommandation initiale et tenu compte des commentaires des parties prenantes admissibles. La recommandation finale remplace la recommandation initiale.

Cout du médicament	
Cout approximatif du médicament par patient	<p>L'obinutuzumab coûte 5 429 \$ la fiole de 1 000 mg (dose fixe)</p> <ul style="list-style-type: none"> Induction : à la dose recommandée de 1 000 mg les jours 1, 8 et 15 du premier cycle de 28 jours, puis de 1 000 mg le jour 1 de chacun des 5 cycles de 28 jours subséquents, le coût du traitement s'élève à 258,52 \$ par jour et à 7 238,67 \$ par cure de 28 jours. Entretien : à la dose recommandée de 1 000 mg tous les 2 mois pendant 2 ans, le coût du traitement s'élève à 89,24 \$ par jour et à 2 498,83 \$ par cure de 28 jours.

Recommandation du CEEP	<p>Le CEEP recommande de ne pas rembourser l'obinutuzumab combiné à une chimiothérapie, puis en monothérapie chez les patients qui manifestent une réponse, dans le traitement d'un lymphome folliculaire (LF) de stade II (tumeur volumineuse ≥ 7 cm), III ou IV non traité auparavant.</p> <p>Cette recommandation est motivée par le fait que, comparativement au rituximab, l'obinutuzumab ne procure qu'une amélioration modeste de la survie sans progression (SSP), n'allonge pas plus la survie globale (SG) et entraîne des effets toxiques modérés, mais notables (dont des réactions à la perfusion, de la neutropénie, des infections et des tumeurs malignes secondaires). Le CEEP n'est pas certain que l'obinutuzumab comble le besoin de traitements plus efficaces. À l'instar du groupe d'orientation clinique (GOC) du PPEA, le Comité estime qu'il est difficile de déterminer si la légère amélioration de la SSP due à l'obinutuzumab est importante dans la pratique clinique.</p> <p>Le CEEP conclut que l'obinutuzumab correspond aux valeurs et aux attentes des patients en offrant une prolongation modeste de la SSP et en n'entraînant pas de détérioration de la qualité de vie (QDV) comparativement au rituximab.</p> <p>Au prix indiqué, l'obinutuzumab ne peut être considéré comme une option thérapeutique rentable dans cette population comparativement au rituximab. L'impact budgétaire possible du médicament, sous-estimé, est probablement important.</p>
Prochaines étapes possibles pour les parties prenantes	Aucune.

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 LF est le plus courant des lymphomes non hodgkiniens peu évolutifs; l'incidence estimée de ce type de lymphomes est de plus de 2 800 nouveaux cas par an au Canada. Le traitement de référence de première intention du LF au Canada se compose de bendamustine et de rituximab, puis du rituximab tous les trois mois en traitement d'entretien pendant un maximum de deux ans. La polychimiothérapie CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone) combinée au rituximab peut être une option de rechange dans le traitement du LF. Ce lymphome est une maladie indolente et les traitements offerts actuellement procurent une longue survie. Le besoin, de l'avis du CEEP, en est un de traitements plus efficaces qui prolongeront la période de rémission des patients qui devront tôt ou tard être traités à nouveau.

Le CEEP a délibéré à propos des résultats d'un essai clinique comparatif randomisé (ECR) de phase III, ouvert, international et multicentrique (GALLIUM), qui compare l'obinutuzumab et le rituximab en traitement d'induction, les deux combinés à la chimiothérapie et suivis d'un traitement d'entretien (par le même anticorps que celui utilisé en induction) dans la prise en charge d'un lymphome non hodgkinien peu évolutif de stade avancé, y compris le LF, non traité encore. La majorité des participants de l'essai sont atteints d'un LF, et la population visée dans la demande de remboursement est précisément formée des patients atteints d'un LF jamais traité encore. L'essai clinique GALLIUM a été conçu pour évaluer l'efficacité en vertu du principal critère de la SSP dans le sous-groupe de patients atteints d'un LF. La SSP est un indicateur de résultat pertinent sur le plan clinique dans le traitement du LF au vu de la nature indolente de la maladie. Dans le sous-groupe de patients atteints d'un LF, l'obinutuzumab amène une amélioration statistiquement significative de la SSP. Selon l'estimation de l'investigateur, 80,0 % des patients traités par l'obinutuzumab et 73,3 % des patients traités par le rituximab jouissent d'une SSP de trois ans, une différence absolue de 6,7 %. Selon l'estimation d'un comité d'examen indépendant, 81,9 % des patients traités par l'obinutuzumab et 77,9 % des patients traités par le rituximab ont une SSP de trois ans, une différence absolue moindre de 4,0 %. De plus, une analyse de l'efficacité, mise à jour après 6,5 mois de suivi de plus, démontre que le bénéfice de SSP, plus grand pour l'obinutuzumab que pour le rituximab, se maintient. Bien que la différence entre les groupes de traitement quant à la SSP soit statistiquement significative, cette différence, favorable à l'obinutuzumab, est modeste dans le contexte de l'histoire naturelle du LF de stade avancé non traité encore. À l'instar du GOC, le CEEP estime qu'il est difficile de déterminer, au vu de la brève période de suivi de l'essai clinique GALLIUM, et l'importance clinique du léger bénéfice de SSP observé dans l'essai clinique et l'ampleur du bénéfice clinique absolu que procure l'obinutuzumab par comparaison avec le rituximab.

Au réexamen de la recommandation initiale, le CEEP se penche sur la rétroaction du demandeur voulant que le remboursement de l'obinutuzumab soit limité aux patients atteints d'un LF dont l'indice pronostique FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index) traduit un risque intermédiaire ou élevé (groupe à haut risque). Le demandeur précise que des analyses par sous-groupes en fonction de l'indice FLIPI de la SSP évaluée par l'investigateur donnent à penser que l'obinutuzumab serait plus efficace que le rituximab dans le sous-groupe à haut risque de patients atteints d'un LF jamais traité encore.

Le Comité discute de la précision apportée par l'équipe de la méthodologie du PPEA dans le rapport d'orientation clinique : les analyses par sous-groupes en fonction de l'indice FLIPI montrent que l'obinutuzumab est à l'origine d'un bénéfice de SSP, évalué par un comité indépendant, chez les patients dont l'indice FLIPI traduit un risque intermédiaire ou élevé, mais pas chez les patients à faible risque. Il n'y a pas d'ajustement pour tenir compte de la multiplicité des analyses statistiques et le risque d'erreur de type I associé à ces analyses par sous-groupes rend difficile l'interprétation de la différence quant à l'effet thérapeutique. De plus, le demandeur n'a pas présenté d'analyse économique pour le sous-groupe à haut risque. Le CEEP convient qu'une demande d'évaluation devrait être soumise pour étudier la possibilité de rembourser l'obinutuzumab dans le traitement du LF chez les patients à haut risque.

Au réexamen de la recommandation initiale, le CEEP se penche aussi sur la rétroaction du demandeur voulant que le bénéfice soit plus grand et important en pratique clinique pour les patients canadiens d'après les analyses par sous-groupes de la SSP évaluée par l'investigateur en fonction de la chimiothérapie de fond vu que la majorité des patients au Canada seraient traités par l'obinutuzumab combiné à la bendamustine.

La bendamustine combinée au rituximab, suivie par le rituximab en traitement d'entretien, constitue le régime thérapeutique le plus courant au Canada. L'essai clinique GALLIUM n'a pas été conçu pour comparer des schémas de chimiothérapie, les patients n'ont pas été répartis de manière aléatoire dans divers groupes de chimiothérapie et les analyses par sous-groupes en fonction de la chimiothérapie de fond sont considérées comme étant exploratoires. En définitive, le Comité réitère que l'essai clinique GALLIUM a été conçu pour évaluer la SSP dans le sous-groupe de patients atteints d'un LF sans égard à l'indice FLIPI ou à la chimiothérapie de fond et qu'il est difficile de déterminer si le léger bénéfice de SSP observé dans le groupe de l'obinutuzumab est important en pratique clinique.

D'autre part, même si le taux de réponse complète au terme du traitement d'induction est plus haut dans le groupe du rituximab que dans l'autre, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les groupes dans l'analyse principale. De plus, les taux de SG de trois ans sont semblables dans les deux groupes, mais le plan d'analyse hiérarchique de l'essai clinique ne prévoit pas l'analyse en bonne et due forme de ce paramètre pour en déterminer la signification statistique. D'après les commentaires des cliniciens inscrits, l'on ne s'attend pas à une différence de SG entre les groupes, car les patients atteints d'un LF survivent relativement longtemps, de sorte qu'il est difficile de détecter une différence pendant un court suivi. En outre, même si le suivi était suffisamment long, les traitements reçus après l'essai viendraient exercer une influence confusionnelle sur les données sur la SG. Quant à la QV, elle s'améliore de manière importante sur le plan clinique dans les deux groupes de traitement au cours de l'essai à compter de la fin du traitement d'induction, comme l'illustrent toutes les échelles utilisées pour la mesurer, mais il n'y a pas de différence entre les groupes. Le Comité convient que l'obinutuzumab n'entraîne pas de détérioration de la QDV.

Au réexamen de la recommandation initiale, le Comité examine la rétroaction du demandeur voulant que la progression de la maladie en 24 mois (PM24) soit un indicateur de résultat pertinent dans les essais cliniques sur le LF, qui serait utile pour délimiter plus précisément le bénéfice clinique.

L'équipe de la méthodologie du PPEA ainsi que le GOC dans le rapport d'orientation clinique du PPEA précisent qu'il n'y a pas suffisamment de données probantes à l'heure actuelle pour appuyer l'utilisation de la PM24 en tant qu'indicateur de substitution de la SG. L'essai clinique GALLIUM considère l'analyse de la PM 24 comme étant exploratoire, et il y aurait lieu de procéder à une évaluation prospective et à la validation de ce paramètre comme indicateur de substitution. Somme toute, le Comité estime qu'il faudrait des données de suivi à plus long terme pour tirer une conclusion définitive sur le bénéfice clinique que procure l'obinutuzumab dans le traitement d'un LF jamais traité encore.

Pour ce qui est de l'innocuité de l'obinutuzumab comparativement au rituximab, l'obinutuzumab est associé à une incidence d'événements indésirables (EI) et d'EI graves plus élevée. Les EI de grade 3 à 5 les plus courants durant l'induction sont la neutropénie, les infections et les réactions à la perfusion. Les EI de grade 3 à 5 les plus courants durant le traitement d'entretien sont la neutropénie et la pneumonie. La fréquence des tumeurs malignes secondaires est plus élevée avec l'obinutuzumab qu'avec le rituximab. Le GOC du PPEA est préoccupé par le taux de tumeurs malignes secondaires durant la phase de suivi de l'essai clinique, qui est beaucoup plus haut chez les patients ayant reçu le traitement combinant bendamustine et obinutuzumab que chez les patients ayant reçu le traitement combinant bendamustine et rituximab. Le Comité estime qu'il faudra creuser la question dans des études futures. À l'instar du GOC, le CEEP juge que l'obinutuzumab pourrait procurer un bénéfice clinique net comparativement au rituximab sur la foi de l'amélioration modeste de la SSP, de l'absence de différence démontrée quant à la SG, de son profil de toxicité notable, mais gérable et de l'absence de détérioration de la QDV durant le traitement. Cependant, il n'est pas certain que l'amélioration modeste de la SSP associée à l'obinutuzumab revêt de l'importance en pratique clinique et que l'obinutuzumab vient combler un besoin en matière de traitements plus efficaces du LF.

Le CEEP délibère au sujet des commentaires sur l'obinutuzumab d'un groupe de défense des intérêts des patients. Ce groupe a déployé des efforts considérables dans la préparation d'un résumé écrit de l'essai clinique GALLIUM afin de déterminer les valeurs et les attentes des patients à propos du traitement de première intention et du médicament à l'étude. Cette approche du groupe de défense des patients est impressionnante et, dans l'ensemble, instructive dans le contexte des délibérations. Les patients ont le sentiment que le traitement de référence en première intention est relativement efficace. Les aspects importants pour eux dans le cadre du traitement de première intention sont l'allongement de la survie et de la rémission, l'amélioration de la QDV et la maîtrise symptomatique. L'obinutuzumab procure un bénéfice modeste sur le plan de la SSP et n'entraîne pas de détérioration de la QDV comparativement au rituximab. Somme toute, le Comité conclut que l'obinutuzumab correspond aux valeurs et aux attentes des patients.

Le Comité délibère à propos du rapport cout/efficacité de l'obinutuzumab. Les estimations issues de l'analyse du groupe d'orientation économique (GOE) du PPEA sont plus élevées que celles du demandeur et se fondent sur des hypothèses auxquelles adhère le CEEP : raccourcissement de l'horizon temporel, moins longue durée de l'effet thérapeutique, proportion accrue de rituximab administré par la voie sous-cutanée, fréquence d'administration du

comparateur (rituximab) dans le traitement d'entretien qui correspond à la pratique au Canada, c'est-à-dire, tous les trois mois plutôt que tous les deux mois, et prise en compte du prix du rituximab intraveineux biosimilaire. Ces modifications ont pour effet d'augmenter les estimations du rapport cout/efficacité différentiel (RCED). Le demandeur a utilisé les données d'un autre essai clinique pour illustrer la survie après la progression de la maladie, car les données sur la SG de l'essai clinique GALLIUM ne sont pas définitives. Au moment de l'analyse primaire et de l'analyse mise à jour, il n'y avait pas de différence quant à la SG entre les groupes de traitements de l'essai. Le RCED le plus élevé estimé par le GOE repose sur le postulat d'un effet thérapeutique qui dure cinq ans d'après la durée du suivi dans l'essai clinique GALLIUM. Toutefois, le Comité estime que le véritable RCED pourrait être plus élevé encore du fait qu'il n'y a pas de différence démontrée de SG entre les deux groupes de traitement. Par ailleurs, l'analyse économique ne tient pas compte des tumeurs malignes secondaires observées dans l'essai GALLIUM au cours du suivi. En définitive, l'ampleur du bénéfice à long terme que procurerait l'obinutuzumab est inconnue en raison de l'absence de données à long terme. Au prix indiqué, l'obinutuzumab ne peut être considéré comme étant rentable dans cette population de patients comparativement au rituximab.

Au réexamen de la recommandation initiale, le Comité aborde les questions soulevées par le demandeur au sujet de certaines des hypothèses sur lesquelles reposent les analyses du GOE du PPEA.

Il discute des précisions apportées par le GOE dans le rapport d'orientation économique au sujet de deux de ces hypothèses. Selon le demandeur, l'hypothèse voulant que l'effet thérapeutique sur le plan de la SSP cesse après cinq ans, durée du suivi dans l'étude GALLIUM, n'est pas plausible pour un traitement anti-CD20. En l'absence de données complètes sur la SG, qui confirmeraient l'effet thérapeutique à long terme de l'obinutuzumab, le GOE a choisi d'abrèger la durée de l'effet thérapeutique dans son analyse, de la limiter à cinq ans. Le CEEP est d'accord sur cette manière de tenir compte de l'incertitude au sujet du bénéfice continu de l'obinutuzumab (tenant à l'extrapolation à long terme de données sur une période de suivi relativement courte) et de l'impact de ce bénéfice sur la SG au vu de l'utilisation de données indirectes provenant d'un autre essai clinique sur le LF pour illustrer la survie après la progression de la maladie, qui pourraient ne pas correspondre à l'évolution de la maladie chez le patient traité par l'obinutuzumab. Le GOE a limité la durée de l'effet thérapeutique à cinq ans, la durée de la période de suivi dans l'essai clinique GALLIUM, en postulant que l'obinutuzumab n'exercerait pas d'effet thérapeutique différentiel au-delà de la période de suivi de cinq ans. Cette analyse pourrait représenter le scénario le pire et, à ce titre, le RCED qui en est issu représente la limite supérieure des RCED. Le CEEP juge que la méthode est appropriée pour démontrer l'impact de l'effet thérapeutique à long terme inconnu de l'obinutuzumab sur la SG et le RCED. Le Comité rappelle que l'ampleur du bénéfice à long terme associé à l'obinutuzumab est incertaine du fait que le suivi dans l'essai clinique GALLIUM est relativement court.

En deuxième lieu, le demandeur estime que la modification de la fréquence d'administration du rituximab, soit tous les trois mois, comme cela se fait dans la pratique clinique, entraîne un biais favorable au rituximab. Partageant l'avis du GOC et du GOE, le Comité réitère que le rituximab administré tous les trois mois dans le traitement d'entretien est conforme à la pratique standard actuelle au Canada.

Le CEEP examine les facteurs qui auraient une incidence sur la faisabilité de la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement conditionnel de l'obinutuzumab dans le traitement du LF jamais traité encore. À l'instar du Groupe consultatif provincial (GCP) du PPEA, le Comité convient que la dose fixe de médicament qui élimine le risque de gaspillage est un facteur favorable à la mise en œuvre, tandis que le temps d'occupation du fauteuil plus long le premier mois du traitement et au cours de la phase d'entretien, l'utilisation de ressources accrues et le cout élevé de l'obinutuzumab sont des facteurs défavorables. Le GCP aimerait en savoir plus au sujet de la séquence des traitements, soit l'utilisation du rituximab avec une chimiothérapie après le traitement de première intention par l'obinutuzumab, mais rien de probant ne permet de déterminer la séquence des traitements offerts à l'heure actuelle. Enfin, le CEEP est d'avis que l'analyse d'impact budgétaire, applicable en Ontario, sous-estime cet impact, lequel serait probablement substantiel au vu de la prévalence du LF dans l'optique du traitement de première intention et de la possibilité d'offrir le traitement par l'obinutuzumab dans d'autres lymphomes peu évolutifs.

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'évaluation clinique et économique du PPEA;
- les observations d'un groupe de défense des intérêts des patients, Lymphome Canada;
- les commentaires de cliniciens inscrits;
- les commentaires du Groupe consultatif provincial (GCP) du PPEA.

Des commentaires sur la recommandation initiale du CEEP transmis par :

- le demandeur, Hoffman-La Roche;
- des cliniciens inscrits;
- le GCP.

Le CEEP a initialement recommandé de ne pas rembourser l'obinutuzumab (Gazyva) combiné à une chimiothérapie, puis en monothérapie chez les patients qui manifestent une réponse, dans le traitement d'un lymphome folliculaire (LF) de stade II (tumeur volumineuse ≥ 7 cm), III ou IV jamais traité encore. Selon la rétroaction à propos de cette recommandation initiale, le GCP et les cliniciens appuient cette recommandation, alors que le demandeur est en désaccord avec elle. Le groupe de défense des intérêts des patients, Lymphome Canada, n'a pas commenté la recommandation initiale.

Bénéfice clinique global

Portée de la revue systématique du PPEA

Le but de la revue systématique consiste à évaluer l'innocuité et l'efficacité de l'obinutuzumab (Gazyva) combiné avec une chimiothérapie, puis en monothérapie chez les patients qui manifestent une réponse, dans le traitement d'un LF de stade II (tumeur volumineuse ≥ 7 cm), III ou IV jamais traité encore.

Étude retenue : un essai clinique randomisé de phase III

La revue systématique du PPEA porte sur un essai clinique de phase III en cours, ouvert, multicentrique et à répartition aléatoire, GALLIUM, qui évalue l'efficacité et l'innocuité du traitement d'induction par l'obinutuzumab (N = 601) comparativement au rituximab (N = 601), les deux combinés à une chimiothérapie et suivis d'un traitement d'entretien (par le même anticorps qu'à l'induction) dans le traitement d'un lymphome non hodgkinien peu évolutif de stade avancé jamais traité encore. Le principal objectif de l'étude consiste à évaluer l'efficacité du médicament dans le traitement du LF en fonction du critère qu'est la survie sans progression (SSP). Cet objectif correspond à la demande de remboursement du médicament dans le traitement de première intention du LF.

Population étudiée : personnes atteintes d'un lymphome non hodgkinien à cellules B peu évolutif, CD20 positif, y compris le LF, jamais traité encore

Les critères d'admissibilité à l'essai clinique GALLIUM sont un LF (grade 1 à 3a) de stade avancé (stade Ann Arbor III ou IV, ou stade II d'une tumeur volumineuse ≥ 7 cm), la présence d'une lésion évaluable par mesure bidimensionnelle (> 2 cm à la tomодensitométrie ou à l'imagerie par résonance magnétique), un indice fonctionnel ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) allant de 0 à 2, et la nécessité de le traiter selon les critères du Groupe d'étude des lymphomes folliculaires (GELF).

L'âge médian des patients est de 59 ans. La majorité des patients (97 %) ont un indice ECOG de 0 à 1 et un LF de stade III (35 %) ou IV (57 %), et sont classés dans la catégorie du risque intermédiaire (37 %) ou élevé (42 %) selon l'indice FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index). L'envahissement de la moelle osseuse, la maladie extranodale et la tumeur volumineuse (≥ 7 cm) sont le lot respectivement de 52 %, 67 % et 44 % des patients. Les deux groupes de traitement sont équilibrés du point de vue de la répartition des patients selon le protocole de chimiothérapie; 57 % des patients reçoivent de la bendamustine, 33 % la chimiothérapie CHOP et 10 % la chimiothérapie CVP (cyclophosphamide, vincristine et prednisone).

Principaux résultats quant à l'efficacité : amélioration de la SSP modeste statistiquement significative, pas de différence entre les groupes quant au taux de réponse complète au terme du traitement d'induction, pas de différence démontrée de survie globale entre les groupes

Les principaux critères d'évaluation de l'efficacité examinés par le CEEP sont la SSP évaluée par l'investigateur et la SSP évaluée par un comité indépendant (CI) dans le sous-groupe de patients atteints d'un LF. La troisième analyse intermédiaire prévue, considérée comme étant l'analyse principale de l'essai clinique (en franchissant la limite de supériorité prédéterminée), révèle que l'obinutuzumab est associé à une amélioration de la SSP statistiquement significative dans le sous-groupe de patients atteints d'un LF. Cette analyse principale couvrant un suivi médian de 34,5 mois indique un bénéfice statistiquement significatif sur le plan de la SSP selon l'investigateur dans le groupe traité par l'obinutuzumab (rapport des risques instantanés [RRI] de 0,66; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,51 à 0,85; $P = 0,001$). À ce moment, la SSP médiane évaluée par l'investigateur n'était pas atteinte. La SSP de trois ans estimée selon l'évaluation de l'investigateur est de 80 % (IC à 95 % de 75,9 à 83,6) chez les patients traités par l'obinutuzumab et de 73,3 % (IC à 95 % de 68,8 à 72,2) chez les patients traités par le rituximab (différence absolue de 6,7 %). La SSP de trois ans estimée selon l'évaluation du CI est de 81,9 % (IC à 95 % de 77,9 à 85,2) chez les patients traités par l'obinutuzumab et de 77,9 % (IC à 95 % de 73,8 à 81,4) chez les patients traités par le rituximab (différence absolue de 4 %). L'analyse actualisée de l'efficacité (au 10 septembre 2016,

données couvrant un suivi médian de 41,1 mois) effectuée 6,5 mois plus tard montre que le bénéfice thérapeutique sur le plan de la SSP est soutenu dans le groupe de patients atteints d'un LF et traités par l'obinutuzumab (RRI de 0,68; IC à 95 % de 0,54 à 0,87; $P = 0,0016$). La SSP de trois ans estimée selon l'évaluation de l'investigateur est de 82,0 % (IC à 95 % de 78 à 86) chez les patients traités par l'obinutuzumab et de 75,0 % (IC à 95 % de 71 à 78) chez les patients traités par le rituximab (différence absolue de 7,0 %). La SSP de trois ans estimée selon l'évaluation du CI est de 83,0 % (IC à 95 % de 80 à 86) chez les patients traités par l'obinutuzumab et de 79,0 % (IC à 95 % de 75 à 82) chez les patients traités par le rituximab (différence absolue de 4,0 %). Aux deux analyses, les résultats au sujet de la SSP évaluée par le CI vont dans le même sens que ceux de l'analyse principale. Le CEEP fait remarquer que l'amélioration de la SSP constatée chez les patients traités par l'obinutuzumab comparativement aux patients traités par le rituximab est statistiquement significative, mais modeste dans le contexte de l'histoire naturelle de la maladie et pour des patients atteints d'un LF non traité encore. Il tient compte également de l'opinion du GOC du PPEA selon laquelle l'importance clinique du léger bénéfice de SSP est difficile à déterminer.

Au réexamen de la recommandation initiale, le Comité se penche sur la rétroaction du demandeur voulant que le remboursement de l'obinutuzumab soit limité aux patients atteints d'un LF dont l'indice pronostique FLIPI traduit un risque intermédiaire ou élevé (groupe à haut risque). Le demandeur précise que des analyses par sous-groupes en fonction de l'indice FLIPI de la SSP évaluée par l'investigateur donnent à penser que l'obinutuzumab serait plus efficace que le rituximab dans le sous-groupe à haut risque de patients atteints d'un LF jamais traité encore..

Les analyses par sous-groupes en fonction de l'indice FLIPI, effectuées au moment de l'analyse principale (date de fin de la collecte de données : 31 janvier 2016), montrent que l'obinutuzumab est à l'origine d'un bénéfice de SSP, évalué par l'investigateur, chez les patients dont l'indice FLIPI traduit un risque intermédiaire (RRI de 0,59; IC à 95 % de 0,37 à 0,92) ou élevé (RRI de 0,58; IC à 95 % de 0,41 à 0,84), mais pas chez les patients à faible risque (RRI de 1,17; IC à 95 % de 0,63 à 2,19). L'estimation de l'effet dans le groupe à faible risque est à interpréter avec prudence en raison de la petite taille de l'effectif et du bas taux d'événements. De plus, le test d'interaction pour l'analyse par sous-groupes en fonction de l'indice FLIPI n'est pas statistiquement significatif ($P = 0,14$), indiquant qu'il n'y a pas de différence d'effet thérapeutique entre les catégories de risque FLIPI. Enfin, il est difficile de savoir s'il y a une différence d'effet thérapeutique selon l'indice FLIPI en raison de l'absence d'ajustement pour tenir compte de la multiplicité des analyses statistiques et du risque d'erreur de type I associé à ces analyses par sous-groupes.

Au réexamen de la recommandation initiale, le CEEP se penche aussi sur la rétroaction du demandeur voulant que le bénéfice soit plus grand et important en pratique clinique pour les patients canadiens d'après les analyses par sous-groupes de la SSP évaluée par l'investigateur en fonction de la chimiothérapie de fond vu que la majorité des patients au Canada seraient traités par l'obinutuzumab combiné à la bendamustine.

La bendamustine combinée au rituximab, suivie par le rituximab en traitement d'entretien, constitue le régime thérapeutique le plus courant au Canada. Les analyses par sous-groupes prévues au plan d'étude, en fonction du schéma de chimiothérapie (bendamustine, CHOP ou CVP) démontrent un bénéfice constant du traitement par l'obinutuzumab aux deux moments d'analyse, un bénéfice plus grand si l'obinutuzumab est combiné à la bendamustine (RRI de 0,63; IC à 95 % de 0,46 à 0,88) que s'il est combiné à la polychimiothérapie CHOP (RRI de 0,72; IC à 95 % de 0,48 à 1,10) ou à la polychimiothérapie CVP (RRI de 0,79; IC à 95 % de 0,42 à 1,47) à l'analyse mise à jour. Cependant, l'essai clinique GALLIUM n'a pas été conçu ni n'a la puissance suffisante pour comparer l'efficacité selon le schéma de chimiothérapie de fond, car le choix du schéma ne fait pas l'objet de la randomisation, il était à la discrétion des centres participant à l'essai. En définitive, le Comité rappelle que l'essai clinique GALLIUM a été conçu pour évaluer la SSP dans le sous-groupe de patients atteints d'un LF sans égard à l'indice FLIPI ou à la chimiothérapie de fond et qu'il est difficile de déterminer si le léger bénéfice de SSP observé dans le groupe de l'obinutuzumab est important en pratique clinique.

Au terme du traitement d'induction, le taux de réponse complète (RC) est plus haut dans le groupe du rituximab (23,8 %) que dans le groupe de l'obinutuzumab (19,5 %); la différence entre les groupes (4,3 %) n'est pas statistiquement significative ($P = 0,07$). Puisque la différence de RC ne franchit pas le seuil de la signification statistique, les autres critères d'évaluation secondaires précisés dans le plan d'analyse hiérarchique ne font pas l'objet d'analyses en bonne et due forme. Selon ces critères, notamment la survie globale (SG), il n'y a pas de différence entre les groupes à l'analyse principale et à l'analyse actualisée (RRI de 0,75; IC à 95 % de 0,49 à 1,17; $P = 0,21$; RRI de 0,82; IC à 95 % de 0,54 à 1,22; $P = 0,32$). Le taux estimé de SG de trois ans lors de l'analyse principale est de 94,0 % (IC à 95 % de 91,6 à 95,7) chez les patients traités par l'obinutuzumab et de 92,1 % (IC à 95 % de 89,5 à 94,1) chez les patients traités par le rituximab. Le taux estimé de SG de trois ans lors de l'analyse mise à jour est de 94,0 % (IC à 95 % de 92 à 96) chez les patients traités par l'obinutuzumab et de 92,0 % (IC à 95 % de 90 à 94) chez les patients traités par le rituximab.

Dans sa rétroaction au sujet de la recommandation initiale, le demandeur propose la progression de la maladie en 24 mois (PM24) comme indicateur de résultat pertinent dans les essais cliniques sur le LF, qui serait utile pour

délimiter plus précisément le bénéfice clinique. Il ajoute que, dans l'essai clinique GALLIUM, l'obinutuzumab combiné à la chimiothérapie est associé à un risque moindre de progression de la maladie en 24 mois que le rituximab combiné à la chimiothérapie d'après une analyse exploratoire. Il estime que la progression de la maladie en 24 mois est un indicateur prévisionnel exact d'une SG abrégée.

En réponse à cette rétroaction du demandeur, l'équipe de la méthodologie du PPEA ainsi que le GOC dans le rapport d'orientation clinique du PPEA précisent qu'il n'y a pas suffisamment de données probantes à l'heure actuelle pour appuyer l'utilisation de la PM24 en tant qu'indicateur de substitution de la SG, que l'analyse de la PM24 dans l'essai clinique GALLIUM est considérée comme étant exploratoire et qu'il serait nécessaire de procéder à une évaluation prospective et à la validation de ce paramètre. De plus, la PM24 n'est pas un critère d'évaluation d'intérêt pour l'équipe de la méthodologie et le GOC dans leur revue systématique, et rien n'est dit à ce sujet dans le rapport d'orientation clinique initial du PPEA. Somme toute, le Comité estime qu'il faudrait des données de suivi à plus long terme pour tirer une conclusion définitive sur le bénéfice clinique que procure l'obinutuzumab dans le traitement d'un LF jamais traité encore.

Résultats rapportés par les patients : amélioration d'importance clinique de la QVLS à toutes les échelles à compter de la fin du traitement d'induction dans les deux groupes de traitement, mais pas de différence nette entre les groupes aux échelles du FACT-LYM

Les patients ont rendu compte de leur qualité de vie liée à la santé (QVLS) en remplissant le questionnaire Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma (FACT-LYM). Le taux de réponse au début de l'étude est élevé dans les deux groupes (92,5 % dans le groupe de l'obinutuzumab et 91,5 % dans le groupe du rituximab), mais il diminue au fil du traitement et du suivi. Au début de l'étude, les scores moyens au questionnaire sont semblables dans les deux groupes à toutes les échelles; tous les patients des deux groupes accusent une certaine incapacité sur les plans du fonctionnement physique, du bien-être fonctionnel, de l'état émotionnel et du fonctionnement social. Les deux groupes de traitement jouissent d'une amélioration importante sous l'angle clinique à toutes les échelles à compter de la fin du traitement d'induction, quoiqu'il n'y ait jamais de différence entre les groupes. En général, l'obinutuzumab n'entraîne pas de détérioration de la QDV.

Innocuité : profil de toxicité gérable, tumeurs malignes secondaires plus fréquentes dans le groupe de l'obinutuzumab que dans l'autre

Les événements indésirables (EI) de grade 3 à 5 les plus courants durant l'induction (obinutuzumab par rapport à rituximab) sont la neutropénie (37,1 % contre 34 %), la leucopénie (7,7 % contre 8 %) et les réactions à la perfusion (6,6 % contre 3,5 %), alors que les EI graves les plus fréquents sont les réactions à la perfusion (4,4 % contre 1,8 %), la neutropénie (2,9 % contre 3,2 %), la neutropénie fébrile (3 % contre 2,2 %) et la pyrexie (2,5 % contre 2,7 %). Les EI de grade 3 à 5 et les EI graves les plus courants durant le traitement d'entretien sont la neutropénie (16,4 % contre 10,7 %) et la pneumonie (2,4 % contre 3 %).

Durant l'essai clinique, la fréquence des tumeurs malignes secondaires (survenant six mois à tout le moins après le début du traitement) est plus élevée dans le groupe de l'obinutuzumab (n = 43 [7,2 %]) que dans le groupe du rituximab (n = 30 [5 %]), en particulier les cancers de peau autres que le mélanome (18 [3 %] pour l'obinutuzumab et 14 [2 %] pour le rituximab) et les cancers hématologiques (6 [1 %] pour l'obinutuzumab et 0 pour le rituximab). Durant la phase de suivi de l'étude, des tumeurs malignes secondaires sont décelées chez 5,2 % des patients recevant la bendamustine et l'obinutuzumab et 0,8 % des patients recevant la bendamustine et le rituximab.

Au moment de la fin de la collecte de données en vue de l'analyse principale, l'on dénombre 81 décès, dont 24 (4 %) dans le groupe de l'obinutuzumab et 20 (3,4 %) dans le groupe du rituximab sont attribuables à des EI.

Besoin et fardeau de la maladie : maladie peu évolutive, longue survie; traitement de référence au Canada : bendamustine et rituximab, puis rituximab en traitement d'entretien

Le lymphome folliculaire (LF) est la forme la plus courante du lymphome non hodgkinien peu évolutif. Au Canada, le traitement de référence en première intention se compose de bendamustine et de rituximab en induction, puis de rituximab tous les trois mois pendant deux ans au maximum en traitement d'entretien. La polychimiothérapie CHOP avec le rituximab est une autre option dans le traitement du LF. Ce lymphome est une maladie indolente et les traitements offerts actuellement procurent une longue survie. Le besoin, de l'avis du CEEP, en est un de traitements plus efficaces qui prolongeront la période de rémission des patients qui devront tôt ou tard être traités à nouveau.

Commentaires de cliniciens inscrits : besoin d'une option thérapeutique qui prolongera l'intervalle entre les traitements; l'obinutuzumab entraîne plus d'effets toxiques et de réactions à la perfusion

Les cliniciens estiment que l'obinutuzumab répond aux besoins cliniques actuels des patients atteints d'un LF, qu'il peut constituer une option thérapeutique qui prolongera l'intervalle entre les traitements, comparativement au rituximab, pour les patients qui tôt ou tard devront être traités à nouveau. Le traitement de première intention du LF au Canada est la chimiothérapie combinée au rituximab, plus précisément bendamustine et rituximab, et la polychimiothérapie CHOP combinée au rituximab est une option de rechange. L'obinutuzumab est associé à une plus grande toxicité et à plus de réactions à la perfusion que le rituximab. Enfin, il n'y a pas de données probantes permettant de déterminer la séquence des traitements après la chimiothérapie associée à l'obinutuzumab.

Valeurs et attentes des patients

Valeurs des patients au sujet du traitement : allongement de la survie et de la rémission, amélioration de la qualité de vie et réduction des effets secondaires

D'après leurs commentaires, voici les aspects extrêmement importants aux yeux des patients en ce qui a trait au traitement de première intention : survie plus longue (87 %), rémission plus longue (79 %), amélioration de la QDV (69 %) et moins d'effets secondaires (44 %). Les patients ont le sentiment que le traitement de référence en première intention est relativement efficace. Les effets secondaires les plus fréquents des traitements offerts à l'heure actuelle sont la fatigue, la diarrhée, la nausée et le vomissement, l'alopécie, les ulcères buccaux et la neutropénie. Les effets secondaires les plus difficiles à tolérer sont la fatigue, la nausée et le vomissement, et la douleur. Parmi les répondants, seuls six ont été traités par l'obinutuzumab; les six affirment que ce traitement a maîtrisé la plupart des symptômes de la maladie. L'effet secondaire de l'obinutuzumab le plus difficile à tolérer est la fatigue.

Le CEEP souligne les efforts considérables déployés par Lymphome Canada dans la préparation d'un résumé écrit de l'essai clinique GALLIUM destiné aux répondants afin de déterminer les valeurs et les attentes des patients à propos du traitement de première intention et du médicament à l'étude. Cette approche du groupe de défense des patients est impressionnante et, dans l'ensemble, instructive dans le contexte des délibérations. L'obinutuzumab amène un bénéfice modeste de SSP et n'entraîne pas de détérioration de la QDV comparativement au rituximab.

ÉVALUATION ÉCONOMIQUE

Modèle économique présenté : analyse cout/efficacité et analyse cout/utilité

Le groupe d'orientation économique (GOE) du PPEA a évalué les analyses cout/efficacité et cout/utilité comparant l'induction par l'obinutuzumab combiné à la chimiothérapie suivie du traitement d'entretien par l'obinutuzumab en monothérapie à l'induction par le rituximab combiné à la chimiothérapie suivie du traitement d'entretien par le rituximab en monothérapie.

Fondement du modèle économique : données d'entrée cliniques et économiques

Les couts pris en considération sont ceux d'acquisition des médicaments, des soins de soutien, des traitements subséquents, des EI et des consultations cliniques.

Les principaux aspects cliniques pris en compte dans l'analyse sont la SG, la SSP, la durée du traitement, les valeurs d'utilité et de désutilité. Les données sur la survie après la progression de la maladie proviennent d'un autre essai clinique, l'étude de phase III PRIMA qui examine le rituximab en traitement d'entretien (après le traitement de première intention chez des patients atteints d'un LF recevant le rituximab combiné à la chimiothérapie en induction).

Couts liés au médicament : cout élevé du médicament

L'obinutuzumab coûte 5 429 \$ la fiole de 1 000 mg (dose fixe). Le cout total du traitement d'induction par la bendamustine combinée à l'obinutuzumab s'élève à 68 510 \$. Le cout total du traitement d'entretien par l'obinutuzumab administré tous les deux mois pendant deux ans est de 65 153 \$.

Le rituximab coûte 2 352,59 \$ la fiole de 500 mg (dose en mg/m² déterminée selon la surface corporelle). Le cout total du traitement d'induction par la bendamustine combinée au rituximab s'élève à 42 794 \$. Le cout total du traitement d'entretien par le rituximab administré tous les trois mois pendant deux ans est de 23 108 \$.

Estimation du rapport cout/efficacité : pas rentable au prix soumis

Le Comité délibère au sujet du rapport cout/efficacité de l'obinutuzumab. L'estimation du GOE, qui va de 76 261 \$ (limite inférieure) l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) à 133 801 \$ (limite supérieure) l'AVAQ, est

plus élevée que celle du demandeur (49 562 \$ l'AVAQ). Le CEEP examine les hypothèses sur lesquelles se fondent les estimations du GOE. Il se dit en accord avec l'analyse du GOE, qui a apporté les modifications suivantes :

- raccourcissement de l'horizon temporel qui est ramené de 40 à 30 ans conformément à l'opinion des experts du groupe d'orientation clinique du PPEA;
- diminution de la durée du traitement qui est ramenée de 9 à 5 ans pour correspondre à la durée de la période de suivi de l'essai clinique GALLIUM;
- proportion accrue de rituximab administré par la voie sous-cutanée pour tenir compte du fait que c'est le mode d'administration du médicament dans certaines provinces au Canada;
- augmentation de la fréquence d'administration du médicament dans le traitement d'entretien dans le groupe comparateur à tous les deux mois, plutôt que tous les trois mois, pour que ce soit représentatif de la pratique courante au Canada;
- modification du prix du rituximab intraveineux, rabais de 35 %, pour tenir compte du prix du biosimilaire futur.

Ces modifications des estimations de l'effet et du cout différentiels aboutissent à une augmentation des RCED. En raison de l'absence de données complètes sur la SG dans l'essai clinique GALLIUM, les données sur la survie après la progression de la maladie proviennent d'un autre essai clinique, l'étude de phase III PRIMA qui examine le rituximab en traitement d'entretien après le traitement de première intention chez des patients atteints d'un LF recevant le rituximab combiné à la chimiothérapie en induction. L'essai clinique GALLIUM n'offre pas de données probantes sur la SG à long terme des patients traités par l'obinutuzumab. Le RCED le plus élevé estimé par le GOE repose sur le postulat d'un effet thérapeutique qui dure cinq ans d'après la durée du suivi dans l'essai clinique GALLIUM. Toutefois, le Comité estime que le véritable RCED pourrait être plus élevé encore du fait qu'il n'y a pas de différence démontrée de SG entre les deux groupes de traitement. Par ailleurs, l'analyse économique ne tient pas compte des tumeurs malignes secondaires observées dans l'essai GALLIUM au cours du suivi. De plus, le recours au facteur de stimulation des granulocytes n'est pas une pratique standard dans le traitement de la neutropénie et son utilisation pour prendre en charge la neutropénie chez les patients traités par l'obinutuzumab entraînerait une hausse du RCED. En définitive, l'ampleur du bénéfice à long terme que procurerait l'obinutuzumab est inconnue en raison de l'absence de données à long terme dans l'essai clinique GALLIUM. Au prix indiqué, l'obinutuzumab ne peut être considéré comme étant rentable dans cette population de patients comparativement au rituximab.

Au réexamen de la recommandation initiale, le Comité aborde les questions soulevées par le demandeur au sujet de certaines des hypothèses sur lesquelles reposent les analyses du GOE du PPEA.

Le GOE a apporté des précisions au sujet de deux hypothèses dans le rapport d'orientation économique. Selon le demandeur, l'hypothèse voulant que l'effet thérapeutique sur le plan de la SSP cesse après cinq ans, durée du suivi dans l'étude GALLIUM, n'est pas plausible pour un traitement anti-CD20. En l'absence de données définitives sur la SG, qui offriraient un aperçu complet de l'effet thérapeutique à long terme de l'obinutuzumab, le GOE a choisi d'abrégé la durée de l'effet thérapeutique dans son analyse, de la limiter à cinq ans. Le CEEP est d'accord sur cette manière de tenir compte de l'incertitude au sujet du bénéfice continu de l'obinutuzumab (tenant à l'extrapolation à long terme de données couvrant une période de suivi relativement courte) et de l'impact de ce bénéfice sur la SG au vu de l'utilisation de données indirectes provenant de l'essai clinique de phase III PRIMA pour illustrer la survie après la progression de la maladie, données qui ne correspondraient pas forcément à l'évolution de l'état de santé du patient traité par l'obinutuzumab. Le GOE a limité la durée de l'effet thérapeutique à cinq ans, la durée de la période de suivi dans l'essai clinique GALLIUM, en postulant que l'obinutuzumab n'exercerait pas d'effet thérapeutique différentiel au-delà de la période de suivi de cinq ans. Cette analyse pourrait représenter le scénario le pire et, à ce titre, le RCED qui en est issu représente la limite supérieure des RCED. Le CEEP juge que la méthode est appropriée pour démontrer l'impact de l'effet thérapeutique à long terme inconnu de l'obinutuzumab sur la SG et le RCED. Le Comité rappelle que l'ampleur du bénéfice à long terme associé à l'obinutuzumab est incertaine du fait que le suivi dans l'essai clinique GALLIUM est relativement court.

En deuxième lieu, le demandeur estime que la modification de la fréquence d'administration du rituximab, soit tous les trois mois, comme cela se fait dans la pratique clinique, entraîne un biais favorable au rituximab en réduisant l'écart de cout différentiel entre les deux traitements tout en supposant un bénéfice clinique de même ampleur pour le rituximab à un intervalle d'administration plus long combiné à la chimiothérapie. Le CEEP souligne que dans son analyse, le GOE a modifié la fréquence d'administration du rituximab en traitement d'entretien pour la porter tous les trois mois afin de représenter avec plus de justesse la pratique clinique au Canada. Partageant l'avis du GOC et du GOE, le Comité réitère que le rituximab administré tous les trois mois dans le traitement d'entretien est conforme à la pratique standard actuelle au Canada.

FAISABILITÉ DE L'ADOPTION

Aspects à prendre en considération dans la mise en œuvre et impact budgétaire : impact budgétaire sous-estimé dans l'analyse soumise et impact budgétaire réel substantiel

Le CEEP examine les facteurs qui auraient une incidence sur la faisabilité de la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement conditionnel de l'obinutuzumab dans le traitement du LF jamais traité encore. À l'instar du GCP, le Comité convient que la dose fixe de médicament qui élimine le risque de gaspillage est un facteur favorable à la mise en œuvre, tandis que le temps d'occupation du fauteuil plus long le premier mois du traitement et pendant la phase d'entretien, l'utilisation de ressources accrues et le coût élevé de l'obinutuzumab sont des facteurs défavorables. Le GCP aimerait en savoir plus au sujet de la séquence des traitements, soit l'utilisation du rituximab avec une chimiothérapie après le traitement de première intention par l'obinutuzumab, mais rien de probant ne permet de déterminer la séquence des traitements offerts à l'heure actuelle. Enfin, le CEEP est d'avis que l'analyse d'impact budgétaire, applicable en Ontario, sous-estime cet impact, lequel serait probablement substantiel au vu de la prévalence du LF dans le contexte du traitement de première intention. Les facteurs qui influent sur l'analyse de l'impact budgétaire sont la fréquence du traitement d'entretien (rituximab administré tous les trois mois ou tous les deux mois), le nombre de patients atteints d'un LF qui seraient admissibles au traitement, la part de marché de l'obinutuzumab et la prise en compte du coût du rituximab biosimilaire.

Renseignements sur le médicament et la maladie

Médicament	<ul style="list-style-type: none"> • Anticorps monoclonal humanisé recombinant anti-CD20 de type II (isotype IgG1) modifié par glyco-ingénierie • Administré par perfusion intraveineuse • Dose recommandée dans l'induction : 1 000 mg les jours 1, 8 et 15 du premier cycle de 28 jours, puis 1 000 mg le jour 1 de chaque cycle de 28 jours subséquent (cycles 2 à 6) • Dose recommandée dans le traitement d'entretien : 1 000 mg tous les deux mois jusqu'à la progression de la maladie ou pendant deux ans au maximum, selon la première éventualité
Cancer	Lymphome folliculaire non traité auparavant
Faits et chiffres sur la maladie	<ul style="list-style-type: none"> • Incidence estimée de plus de 2 800 nouveaux cas chaque année au Canada • Maladie incurable peu évolutive, survie longue
Traitement de référence actuel	<ul style="list-style-type: none"> • Rituximab plus bendamustine, puis rituximab tous les trois mois durant deux ans en traitement d'entretien
Limite du traitement actuel	Besoin de nouveaux traitements efficaces qui améliorent la qualité de vie et prolongent l'intervalle entre les traitements pour les patients qui tôt ou tard devront être traités à nouveau.

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 :

Membres du CEEP au moment des délibérations au sujet de la recommandation initiale

D ^{re} Maureen Trudeau, oncologue (présidente)	D ^r Anil Abraham Joy, oncologue
D ^{re} Catherine Moltzan, oncologue (vice-présidente)	D ^{re} Christine Kennedy, médecin de famille
D ^r Kelvin Chan, oncologue	Cameron Lane, patient substitut
Lauren Flay Charbonneau, pharmacienne	Christopher Longo, économiste
D ^r Matthew Cheung, oncologue	Valerie McDonald, patiente
D ^r Winson Cheung, oncologue	Carole McMahon, patiente
D ^r Avram Denburg, pédiatre oncologue	D ^{re} Marianne Taylor, oncologue
Leela John, pharmacienne	

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

- Les D^{rs} Avram Denburg et Anil Abraham Joy, et Cameron Lane, qui n'étaient pas présents à la réunion.
- La D^{re} Catherine Moltzan, pour cause de conflit d'intérêts.

Membres du CEEP au moment des délibérations au sujet de la recommandation finale

D ^{re} Maureen Trudeau, oncologue (présidente)	D ^r Anil Abraham Joy, oncologue
D ^{re} Catherine Moltzan, oncologue (vice-présidente)	D ^{re} Christine Kennedy, médecin de famille
Daryl Bell, patient substitut	D ^r Christian Kollmannsberger
D ^r Kelvin Chan, oncologue	Cameron Lane, patient
Lauren Flay Charbonneau, pharmacienne	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 Avram Denburg, pédiatre oncologue	D ^{re} Dominika Wranik, économiste de la santé
D ^{re} Leela John, pharmacienne	

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

- Les D^{rs} Winson Cheung et Anil Abraham Joy, qui n'étaient pas présents à la réunion.
- La D^{re} Catherine Moltzan, pour cause de conflit d'intérêts.
- Daryl Bell, qui n'a pas voté en raison de sa fonction de patient substitut.

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 l'actualiser le cas échéant et divulguer les conflits d'intérêts au fur et à mesure. En ce qui concerne l'examen de l'obinutuzumab (Gazyva) dans le traitement du lymphome folliculaire non traité encore, un membre est en conflit d'intérêts réel, possible ou perçu et, conformément aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts, il 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 patientes, 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.

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

Le PPEA n'offre pas de garantie, et ne saurait être tenu responsable, quant à l'exactitude, à l'exhaustivité ou à l'utilité de l'information, des médicaments, des thérapies, des traitements, des produits, des processus ou des services dont il est question ici. L'information est fournie telle quelle et il revient à l'utilisateur de la vérifier et de consulter un médecin pour savoir si elle s'applique dans son cas. Le PPEA ne saurait être tenu responsable de l'utilisation qui est faite de l'information contenue dans le présent document. Celui-ci se compose d'interprétations, d'analyses et d'opinions à propos de l'information provenant de sociétés pharmaceutiques, de comités de thérapie du cancer et d'autres sources. Le PPEA n'est pas responsable de l'utilisation de ces interprétations, analyses et opinions. Conformément aux principes directeurs qui ont présidé à la création du PPEA, toute constatation énoncée par lui n'est pas contraignante pour un organisme ou un bailleur de fonds. Le PPEA décline par les présentes toute responsabilité quant à l'utilisation faite des rapports qu'il produit (il est ici entendu que le mot « utilisation » désigne, sans toutefois s'y limiter, la décision d'un bailleur de fonds ou d'un autre organisme de faire sienne ou de passer outre une interprétation, une analyse ou une opinion énoncée dans un document du PPEA).