

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	Pour le traitement des adultes atteints de lymphomes folliculaires en rechute ou réfractaires à un schéma thérapeutique composé de rituximab
Demandeur	Hoffmann-La Roche
Fabricant	Hoffmann-La Roche
Date de l'avis de conformité	29 décembre 2016
Date de présentation de la demande	4 novembre 2016
Parution de la recommandation initiale	30 mars 2017
Parution de la recommandation définitive	2 juin 2017

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 la rétroaction des parties prenantes. La recommandation finale remplace la recommandation initiale.

<p>Recommandation du CEEP</p>	<p>Le CEEP recommande le remboursement de l'obinutuzumab (Gazyva) en combinaison avec la chimiothérapie suivi de l'obinutuzumab en monothérapie à condition que l'incertitude concernant le rapport cout-efficacité soit réduite. Le financement doit être réservé pour le traitement des adultes atteints de lymphomes folliculaires (LF) qui sont réfractaires à un schéma thérapeutique composé de rituximab, tel que décrit dans l'essai GADOLIN, et dont l'indice fonctionnel est satisfaisant. Les patients dont la maladie répond à l'induction d'une combinaison d'obinutuzumab et de chimiothérapie (c.-à-d., les 6 premiers cycles de traitement) ou dont la maladie est stable doivent continuer le traitement d'entretien composé d'obinutuzumab. Ce traitement d'entretien ne doit pas être administré aux patients atteints de maladie évolutive au moment de l'induction avec l'obinutuzumab (6 cycles d'obinutuzumab plus chimiothérapie). Le traitement d'entretien doit se poursuivre jusqu'à la progression de la maladie ou sur une période de temps allant jusqu'à deux ans, selon l'éventualité qui survient en premier.</p> <p>Le Comité a formulé cette recommandation parce qu'il est convaincu du bénéfice clinique net de la combinaison obinutuzumab-bendamustine au vu de la démonstration cliniquement significative du prolongement de la survie sans progression (SSP) et de la survie globale (SG), de la meilleure gestion des toxicités et de la réduction de la nécessité d'un traitement d'entretien au maintien d'une qualité de vie satisfaisante. Le CEEP estime biologiquement plausible d'étendre le bénéfice clinique démontré de l'association obinutuzumab-bendamustine à l'obinutuzumab en combinaison avec une chimiothérapie. Le Comité est arrivé à la conclusion que l'obinutuzumab s'alignait avec les valeurs des patients en ce sens que ce traitement permet de maîtriser la maladie et d'améliorer la SG tout en offrant une option thérapeutique supplémentaire aux patients.</p> <p>En raison de l'effet différentiel incertain de l'obinutuzumab, lequel ne figurait pas dans le modèle économique soumis, le CEEP n'était pas convaincu de la rentabilité de l'association obinutuzumab-bendamustine par rapport à la bendamustine en monothérapie. Dans son modèle économique, le demandeur n'a notamment pas utilisé les estimations de la SG de l'essai, mais a plutôt calqué la SG indirectement, réduisant ainsi davantage la confiance du CEEP en la validité des estimations soumises dans le rapport cout-efficacité.</p> <p>Le CEEP ne recommande pas le remboursement de l'association obinutuzumab-chimiothérapie suivie de l'obinutuzumab en monothérapie pour le traitement des patients subissant une rechute après un schéma thérapeutique composé de rituximab et dont la maladie n'est pas réfractaire au rituximab.</p> <p>Le Comité a fait cette recommandation sur la base de l'absence de signe clinique démontrant un bénéfice ou de données économiques à l'appui d'une recommandation chez cette population.</p>
<p>Prochaines étapes possibles pour les parties prenantes</p>	<p>Collecte de preuves potentielles afin de réduire l'incertitude quant au rapport cout-efficacité</p> <p>Le CEEP est convaincu que l'association obinutuzumab-bendamustine offre un bénéfice clinique net aux patients atteints de LF réfractaire, mais il a toutefois noté l'incertitude considérable entourant les intrants utilisés dans l'analyse économique</p>

soumise. Par conséquent, il a conclu qu'une collecte continue de données de survie globale de l'essai GADOLIN et l'incorporation de celles-ci dans l'analyse économique serait susceptible d'amenuiser l'incertitude des estimations du rapport cout-efficacité. Le Comité suggère donc au demandeur de recueillir et de fournir ces données aux administrations en vue de diminuer l'incertitude quant au rapport cout-efficacité.

Généralisabilité des résultats de l'indice fonctionnel selon l'échelle de l'Eastern Cooperative Oncology Group

Le CEEP a fait remarquer que l'association obinutuzumab-chimiothérapie devrait être remboursée pour les patients démontrant un indice fonctionnel satisfaisant. Cependant, le Comité a convenu que les patients présentant un déclin de l'indice fonctionnel (c.-à-d., indice fonctionnel ECOG de 2 ou plus) sont susceptibles de bénéficier d'un traitement d'obinutuzumab combiné à une chimiothérapie si les facteurs influençant l'indice fonctionnel sont liés au LF et sont considérés comme étant réversibles avec le traitement. Le Comité estime que le choix thérapeutique pour ces patients revient au médecin.

Généralisabilité des résultats aux patients présentant un lymphome non folliculaire

Le CEEP a noté que l'extrapolation des résultats des patients souffrant d'un lymphome non hodgkinien indolent aux patients atteints de lymphome non folliculaire, notamment ceux présentant un lymphome de la zone marginale ou un lymphome lymphocytaire à petites cellules, serait probablement raisonnable étant donné que 19 % des patients participant à l'essai GADOLIN avaient une histologie de lymphome non folliculaire, et aussi parce qu'il est peu probable que des essais spécialement conçus pour ces petits groupes de patients soient menés.

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 folliculaire (LF) est le type le plus fréquent de lymphome non hodgkinien indolent (iNHL), avec une incidence estimée à plus de 2800 Canadiens nouvellement diagnostiqués chaque année. Le traitement des patients présentant un LF ayant déjà été traités et qui sont réfractaires au rituximab varie selon l'administration et se compose de fludarabine, brentuximab, bendamustine, cyclophosphamide/vincristine/prednisone (CVP) ou encore, de cyclophosphamide/doxorubicine/vincristine/prednisone (CHOP). Pour les patients qui ont fait une rechute après avoir reçu le rituximab, un autre traitement de rituximab reste une option dépendamment du moment de la survenue de la rechute à partir de la dernière dose de rituximab.

Le CEEP a délibéré sur les résultats d'une étude de phase 3 à deux bras, ouverte, parallèle et randomisée (1:1) (GADOLIN) visant à comparer l'obinutuzumab et la bendamustine suivis d'une monothérapie d'obinutuzumab (GB, n = 204) à la bendamustine en monothérapie (B, n = 209) chez les patients atteints de lymphome non hodgkinien indolent (iNHL) réfractaire au rituximab. Le Comité a noté que la majorité des patients dans l'essai présentaient un LF (n = 335, 81 %), ce qui était également le cas chez la population pour laquelle le demandeur requiert un remboursement. Le Comité a convenu avec le Groupe d'orientation clinique (GOC) que l'extrapolation des résultats des patients atteints d'iNHL aux patients non LF, notamment ceux présentant un lymphome de la zone marginale ou un lymphome lymphocytaire à petites cellules, était probablement raisonnable puisqu'il est improbable que des essais précisément conçus pour ces petits groupes de patients soient menés. Par ailleurs, le CEEP a noté que l'essai n'inclut que les patients réfractaires au rituximab, définis comme étant ceux dont la maladie ne répond pas ou ne progresse pas dans les 6 mois suivant la prise de la dernière dose de rituximab (que ce soit en monothérapie ou en association avec une chimiothérapie). Les patients qui avaient fait une rechute après un traitement composé de rituximab et dont la maladie n'était pas réfractaire au rituximab n'ont pas été inclus. Le Comité a discuté du fait que la population pour laquelle un remboursement est demandé comprend les patients à maladie récidivante, alors que ce n'est pas le cas dans l'essai

Recommandation finale relative à l'obinutuzumab (Gazyva) pour le traitement des patients atteints d'un lymphome folliculaire
Réunion du CEEP : 15 septembre 2016; recommandation finale diffusée le 1er décembre 2016

© 2016 PPEA | PROGRAMME PANCANADIEN D'ÉVALUATION DES ANTICANCÉREUX

GADOLIN. Par conséquent, il en a conclu que les preuves étaient insuffisantes pour déterminer le bénéfice clinique net de l'obinutuzumab chez les patients qui ne sont pas réfractaires au rituximab, mais qui ont fait une rechute après un régime thérapeutique contenant du rituximab. Le Comité a de plus noté que le groupe de traitement de l'essai a reçu la bendamustine en association avec l'obinutuzumab et que ce schéma thérapeutique se distingue des critères de remboursement de toute chimiothérapie en association avec l'obinutuzumab. Le CEEP a reconnu que bien qu'inscrire principalement des patients n'ayant jamais encore été traités par la bendamustine convenait au moment de l'essai, cette population de patients ne reflète plus la pratique clinique au Canada aujourd'hui et dans laquelle la plupart des patients reçoivent effectivement la bendamustine dans le cadre de leur traitement de première intention, souvent en combinaison avec le rituximab. Par conséquent, l'utilisation de la bendamustine en association en situation de résistance au rituximab ne serait uniquement pertinente que chez les patients réfractaires au rituximab, mais qui n'ont encore jamais reçu de bendamustine. Le Comité a par ailleurs convenu avec le GOC que la démonstration d'un bénéfice clinique assimilé à l'association obinutuzumab-bendamustine pourrait s'avérer aussi biologiquement plausible que l'utilisation de l'obinutuzumab en combinaison avec d'autres agents chimiothérapeutiques. Le Comité a également souscrit à l'opinion du GOC selon laquelle le degré d'amélioration (autrement dit, l'ampleur de l'effet clinique) associé à l'ajout de l'obinutuzumab à la chimiothérapie reste incertain.

Après réexamen, le CEEP a pris note des commentaires du Groupe consultatif provincial (GCP) demandant des éclaircissements sur l'utilisation de l'association obinutuzumab-bendamustine chez les patients réfractaires au rituximab après un traitement antérieur composé de rituximab plus bendamustine. Le Comité a relevé la réponse du GOC qui mentionne que dans la pratique clinique au Canada, les patients réfractaires à un traitement antérieur de rituximab plus bendamustine ne recevaient pas d'obinutuzumab associé à la bendamustine (ce qui signifie qu'ils ne reçoivent pas de bendamustine une nouvelle fois). Le CEEP a réitéré sa conclusion originale, à savoir, que la présence d'un bénéfice clinique associé à l'utilisation de l'obinutuzumab en combinaison avec des agents chimiothérapeutiques autres que la bendamustine serait aussi biologiquement plausible que l'association obinutuzumab-bendamustine.

En ce qui concerne les analyses provisoires, le Comité a observé des améliorations cliniquement significatives de la survie sans progression (SSP) associée à l'obinutuzumab dans le sous-groupe de patients atteints de LF. Il a, par ailleurs, noté que des analyses du sous-groupe avec LF ont été planifiées dans la première analyse provisoire, bien que l'on ignore si tel était le cas pour les analyses intérimaires subséquentes étant donné qu'il n'est fait aucune mention de tests d'interaction. Dans les analyses réalisées après la publication de l'essai, le Comité a remarqué des améliorations statistiquement significatives dans la survie globale (SG) dans le sous-groupe de patients atteints de LF. Bien que la signification statistique n'ait seulement été atteinte que dans le sous-groupe de patients présentant un LF et non dans l'ensemble de la population de l'iNHL, le Comité a jugé qu'en démontrant un bénéfice, les estimations ponctuelles concordent. Le CEEP estime également que les différences absolues dans la SSP et la SG signalées au cours de l'essai seraient peu susceptibles d'être aussi favorables avec l'obinutuzumab dans la pratique réelle, car le groupe comparatif, à la différence du groupe de traitement, ne bénéficiait pas de traitement d'entretien, ce qui favorise probablement le bras de traitement. De même, l'essai n'a uniquement porté que sur un nombre limité de patients (5 %) avec un indice fonctionnel ECOG de 2 et a exclu les patients souffrant d'infections actives, de maladie cardiovasculaire ou pulmonaire préexistante et d'un taux élevé de créatinine ou d'enzymes hépatiques. Pour ces patients en moins bonne santé, le CEEP estime que le degré de bénéfice de l'obinutuzumab est probablement inférieur à ce qui est indiqué dans l'essai. Le Comité est d'avis que les patients présentant un déclin de l'indice fonctionnel (c.-à-d., un indice fonctionnel ECOG de 2 ou plus), ce qui, d'après les estimations du GOC, représente environ 40 % des patients dans la pratique clinique, peuvent bénéficier d'un traitement composé d'obinutuzumab associé à une chimiothérapie si les facteurs affectant l'indice fonctionnel sont liés au LF et sont considérés comme étant réversibles avec le traitement. Bien que l'essai n'ait pas exclu les patients présentant des comorbidités, le CEEP estime que la combinaison obinutuzumab-chimiothérapie demeure une option potentielle raisonnable pour certains patients atteints de maladies concomitantes, traitement qui est laissé à la discrétion du médecin traitant. Le Comité a également évalué l'attribution possible de l'obinutuzumab à une phase précise de l'essai – soit l'induction thérapeutique soit le traitement d'entretien. Il a en particulier remarqué une distinction peu observable dans les courbes de survie de Kaplan-Meier en ce qui concerne la SSP et la SG à 6 mois, ce qui correspond à la fin de la période d'induction. En outre, les courbes de survie se distinguent après 6 mois, soit au cours de la phase d'entretien. Toutefois, étant donné la conception de l'essai GADOLIN qui inclut le traitement d'entretien dans le bras thérapeutique, mais pas dans le groupe témoin, le Comité a accepté la conclusion du GOC, à savoir que l'effet du traitement de la combinaison obinutuzumab-bendamustine suivie de l'obinutuzumab en monothérapie doit être interprété globalement et que les résultats ne sauraient être interprétés séparément selon la phase du traitement (induction et entretien). En termes de qualité de vie, le CEEP a au moins relevé une absence de préjudice associé au groupe recevant l'obinutuzumab par rapport au groupe recevant la bendamustine en monothérapie.

Le CEEP a aussi abordé l'innocuité de l'obinutuzumab et a observé une fréquence plus élevée d'événements indésirables graves dans le groupe recevant l'association obinutuzumab-bendamustine comparativement au groupe traité avec la bendamustine en monothérapie. Toutefois, le Comité a jugé que ces traitements ne donnaient lieu à

aucun résultat inattendu. Le Comité a estimé que les réactions liées aux perfusions, lesquelles représentent un effet indésirable d'intérêt, peuvent être gérées de manière sûre avec une prémédication et une supervision adéquates. Lors de l'interprétation des données d'innocuité, le CEEP a remarqué que la dose élevée de bendamustine dans le groupe témoin (120 mg/m² par opposition à 90 mg/m² dans le bras de traitement) augmente potentiellement le risque de dépression médullaire (p. ex., neutropénie, complications infectieuses), ce qui risque de favoriser le groupe recevant le traitement combiné. Toutefois, les doses de ce médicament (c.-à-d. la monothérapie par rapport à la combinaison avec une thérapie anti-CD20) sont communes aux autres schémas à base de bendamustine pour d'autres indications.

Le CEEP a par ailleurs délibéré sur les observations émises par le groupe de défense des patients au sujet de l'obinutuzumab et a noté que les principales priorités pour les patients demeuraient la prolongation de la vie, l'obtention d'une rémission, la maîtrise de la maladie et l'amélioration de la qualité de vie. Le Comité a convenu que l'obinutuzumab était associé à un bénéfice en SSP et en SG et au maintien de la qualité de vie tout en offrant aux patients une option thérapeutique supplémentaire. Par conséquent, le Comité a conclu que l'obinutuzumab s'aligne avec les valeurs des patients.

Le Comité a ensuite discuté du rapport cout-efficacité de l'obinutuzumab et a émis des doutes quant aux informations fournies à ce sujet. Il a exprimé une grande incertitude quant au choix des données utilisées dans le modèle économique du demandeur pour estimer le rapport cout-efficacité. Le Groupe d'orientation économique (GOE) a fait remarquer que le demandeur n'a pas eu recours aux données de l'essai GADOLIN dans l'élaboration de l'analyse de du cout-efficacité, la raison avancée étant que les données de la SG étaient immatures. Au lieu de cela, la SSP et les courbes de survie après la progression ont été utilisées à partir du seuil de données fixé à l'année 2015. Le Comité a cependant fait observer que les données pour la survie après la progression auraient théoriquement quand même inclus les mêmes données de mortalité (c'est-à-dire, les données de la SG) – que le demandeur a jugées en premier lieu comme étant immatures. La nouvelle analyse du GOE suggère un plus faible bénéfice différentiel acquis (mesuré en années de vie ajustées en fonction de la qualité – AVAQ) par rapport au scénario de référence du demandeur. Le CEEP a par ailleurs discuté de l'incertitude des résultats du rapport cout-efficacité au vu des préoccupations du GOC concernant l'ampleur de l'effet thérapeutique, notamment celles liées à la nouvelle analyse du National Institute for Health and Care Excellence (NICE) qui suggère une violation de l'hypothèse des risques proportionnels. Le Comité a jugé que l'incertitude liée à l'ampleur de l'effet ainsi que celle entourant la modélisation de la survie à l'aide de la survie après la progression de la maladie et de la SSP sont susceptibles d'avoir une influence considérable sur le bénéfice différentiel acquis dans le modèle économique. Le Comité a donc conclu qu'une collecte continue de données de survie globale de l'essai et le paramétrage direct de la SG dans l'analyse économique à l'aide des données de la SG issues de l'essai peuvent contribuer à réduire l'incertitude dans les estimations du rapport cout-efficacité.

Après réexamen, le CEEP s'est penché sur les préoccupations du GCP concernant le manque d'accessibilité des données de l'essai GADOLIN ainsi que sur sa requête de rappeler au demandeur de recueillir continuellement les données de l'essai GADOLIN (p. ex., celles de la SG) en vue de mettre à jour l'analyse économique de ce dernier. Le Comité a convenu que la collecte continue de ces données est la responsabilité du demandeur et que l'analyse économique doit être mise à jour dès que ces données sont connues.

Le CEEP a convenu avec le GOE que le modèle présenté comporte des limitations (c.-à-d., des paramètres d'entrée très incertains pour les analyses secondaires) et a discuté de considérations économiques supplémentaires. La population modélisée reposait sur l'essai GADOLIN et se composait uniquement de patients réfractaires au rituximab, et d'aucun patient en rechute. Étant donné la supposition que la population de l'essai n'avait jamais encore été traitée par la bendamustine, le Comité a exprimé ses doutes quant à la généralisation des résultats aux patients actuels qui recevraient ce médicament comme traitement de première ligne. En outre, le comparateur utilisé était la bendamustine en monothérapie, un médicament coûteux qui favoriserait l'obinutuzumab en matière de couts différentiels. Comme décrit ci-dessus, le CEEP est d'avis que la différence absolue de bénéfice clinique entre les bras de traitement dans la pratique clinique est probablement moindre par rapport à celle démontrée dans l'essai, ce qui donnerait des bénéfices supplémentaires à l'obinutuzumab. Le demandeur suppose que le risque de mortalité après la progression de la maladie est identique pour les deux bras de traitement, et que le bénéfice de SSP se traduit directement en un bénéfice de la SG selon un rapport 1:1. Le Comité a noté que ces hypothèses favorisaient, une fois de plus, l'obinutuzumab. En raison des limitations énoncées par le GOE et des sources d'incertitude non comptabilisées supplémentaires qu'il a répertoriées, le Comité estime que l'association obinutuzumab-chimiothérapie est peu susceptible d'être rentable.

Après réexamen, le CEEP a discuté des commentaires du GCP au sujet de l'incertitude entourant la SG hypothétique et l'incapacité de fournir la meilleure estimation ponctuelle possible de la rentabilité différentielle. Le Comité a considéré la réponse du GOE selon laquelle il est nécessaire d'incorporer dans le modèle économique les données de

la SG issues de l'essai GADOLIN afin de remédier à l'incertitude concernant la rentabilité. Par ailleurs, le modèle présenté ne permet pas de prévisions de rentabilité à l'aide des données de la SG de l'essai.

Le CEEP a également discuté des commentaires du demandeur à propos de la rentabilité de l'obinutuzumab. En premier lieu, le demandeur a fait remarquer que, bien que son scénario de référence suppose que le risque de mortalité après la progression de la maladie est identique pour les deux bras de traitement, le modèle économique fourni est conçu de telle sorte que le risque diffère d'un bras à l'autre (c.-à-d. qu'il est possible que la survie après la progression de la maladie soit modélisée indépendamment dans chaque groupe de traitement). Le Comité a constaté que le GOE avait confirmé les estimations du rapport cout-efficacité du demandeur, lesquelles incluent la modélisation indépendante de la survie après la progression de la maladie. Ensuite, le Comité a noté et approuvé la conclusion du GOE selon laquelle cette modification n'a aucunement atténué la principale préoccupation du CEEP, à savoir, l'incertitude de la SG indirectement modélisée utilisée pour obtenir les estimations du rapport cout-efficacité.

Deuxièmement, le demandeur a fait part de ses inquiétudes quant à la décision d'opter pour un horizon temporel de 10 ans, apparemment arbitraire, plutôt que l'horizon temporel de 25 ans hypothétique qu'il a choisi. Le CEEP a relevé la réponse du GOE qui indique que la potentialité d'estimations inexactes des bénéfices additionnels de l'obinutuzumab est trop élevée lors de l'extrapolation des résultats de l'essai GADOLIN si l'horizon temporel est fixé à 25 ans (en particulier en ce qui concerne la SG indirectement modélisée), ceci en raison de la durée médiane du suivi relativement courte dans l'essai. Le Comité a donc approuvé la décision du GOE de recourir à un horizon temporel de 10 ans.

Enfin, le demandeur a exprimé son désaccord avec la suggestion du GOE d'utiliser un modèle log-normal pour la survie après la progression de la maladie, car il estime qu'une correspondance statistique n'est pas l'unique critère sur lequel fonder la sélection d'un modèle statistique, et qu'un modèle de Weibull fournit une prédiction de la survie à long terme cliniquement plus plausible qu'un modèle log-normal. Le CEEP a évalué la réponse du GOE selon laquelle plus d'un critère devrait être examiné lors de la sélection d'un modèle statistique, et que la prise de décision concernant la priorisation des critères demeure subjective. Le Comité a approuvé la décision du GOE d'utiliser un modèle log-normal pour estimer la survie après la progression de la maladie. Après discussion des commentaires du demandeur et du GCP sur la recommandation initiale, le Comité a jugé que certaines questions demeuraient sans réponse dans les estimations du rapport cout-efficacité; par conséquent, il a réitéré sa conclusion originale, à savoir, que l'association obinutuzumab-chimiothérapie est peu susceptible d'être rentable.

Le CEEP s'est également penché sur les facteurs influant sur la possibilité d'émettre une recommandation positive de remboursement conditionnelle pour l'obinutuzumab dans le traitement des adultes atteints de LF réfractaires à un traitement composé de rituximab. Le Comité a convenu avec le GCP que les facilitateurs de l'émission d'une telle recommandation incluent une posologie fixe, tandis que les obstacles comprennent une plus grande période de temps passé dans le fauteuil de soins, une utilisation accrue des ressources et le coût élevé associé à l'obinutuzumab. Le Comité a noté les commentaires du GCP selon lesquels les options de traitement disponibles sont limitées pour les patients réfractaires au rituximab, et il n'existe aucune norme établie au sein des différentes administrations permettant de savoir à quel moment les patients réfractaires doivent recevoir un autre traitement de rituximab. L'examen systématique n'a relevé aucune étude comparant l'obinutuzumab à un autre traitement avec le rituximab. Le GCP a demandé des éclaircissements quant au groupe de patients concernés pouvant bénéficier d'un traitement avec l'obinutuzumab, et le CEEP a maintenu que l'obinutuzumab n'est recommandé que pour les patients réfractaires au rituximab et non pas pour les patients en rechute. Le Comité a ensuite discuté de la demande d'éclaircissements du GCP sur le séquençage et la réutilisation de l'obinutuzumab. Le CEEP n'a pu commenter l'utilisation de l'obinutuzumab dans le traitement de première intention, ni n'a-t-il pu commenter la réutilisation de l'obinutuzumab étant donné que les deux scénarios débordaient du cadre de l'examen. Le Comité a fait observer qu'il n'existait aucune donnée comparative sur les différents schémas d'administration des médicaments. En outre, il a remarqué que le dosage de l'obinutuzumab, tout comme d'autres anticorps monoclonaux, peut être plus élevé que nécessaire. Toutefois, il a convenu que la dose et le calendrier employés dans l'essai GADOLIN devraient être utilisés dans la pratique clinique à moins que des preuves nouvelles soient générées sur une dose et un calendrier plus appropriés. En ce qui concerne l'impact budgétaire, le Comité a noté que l'analyse soumise inclut des patients majoritairement en rechute (79 %) et certains sont réfractaires au rituximab (21 %). Exclure les patients en rechute réduirait considérablement l'impact budgétaire.

Après réexamen, le CEEP a réitéré son accord avec le GOC, à savoir que l'extrapolation des résultats de l'iNHL aux patients ne présentant pas de LF, notamment à ceux présentant un lymphome de la zone marginale ou un lymphome lymphocytaire à petites cellules, était sans doute raisonnable puisqu'il est improbable que des essais précisément conçus pour ces petits groupes de patients soient menés.

Les preuves en bref

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

- Un examen systématique du PPEA
- Une évaluation du modèle économique et de l'analyse de l'impact budgétaire du fabricant
- Les conseils des groupes d'examen clinique et économique du PPEA;
- Les commentaires d'un groupe de défense des intérêts des patients (Lymphome Canada [LC])
- Les commentaires du Groupe consultatif provincial du PPEA (GCP).

Des commentaires sur la recommandation initiale du CEEP ont également été formulés par :

- Un groupe de défense des intérêts des patients (Lymphome Canada [LC])
- Le GCP
- Le demandeur (Hoffmann-La Roche Limitée).

La recommandation initiale du CEEP était de recommander le remboursement de l'obinutuzumab (Gazyva) en association avec la chimiothérapie suivi de l'obinutuzumab en monothérapie à condition de réduire l'incertitude caractérisant le rapport cout-efficacité. Les observations sur la recommandation initiale du CEEP indiquent que le fabricant, le GCP et le groupe de défense des intérêts des patients l'ont en partie approuvée.

Bénéfice clinique global

Portée de la revue systématique du PPEA

Le présent examen vise à évaluer l'innocuité et l'efficacité de l'obinutuzumab en combinaison avec la chimiothérapie, suivi de l'obinutuzumab en monothérapie dans le traitement des adultes atteints de lymphome folliculaire (LF) qui ont fait une rechute après ou qui sont réfractaires à un schéma thérapeutique composé de rituximab.

Études retenues : Essai randomisé de phase III, ouvert et à deux bras parallèles

L'examen systématique du PPEA comprenait l'essai GADOLIN, une étude de phase III, ouverte, à deux bras parallèles et randomisée selon un ratio 1:1 visant à comparer la bendamustine suivie d'un traitement d'entretien composé d'obinutuzumab (GB, n = 204) à la bendamustine en monothérapie (B, n = 209). L'essai GADOLIN portait sur des patients atteints de lymphome non hodgkinien indolent (iNHL) réfractaires au rituximab entre 2010 et 2015. Le recrutement le plus élevé dans l'ensemble des dix sites se situait au Canada (n = 86). L'essai a exclu les patients qui ont reçu un traitement de bendamustine dans les deux ans précédant le début de celui-ci. À noter, la bendamustine comme traitement primaire, habituellement en combinaison avec le rituximab, représente la norme de soins depuis 2014 (après le début de l'essai). L'essai n'incluait pas les patients en rechute, seulement les patients réfractaires au rituximab. Dans l'essai GADOLIN, la résistance au rituximab a été définie comme étant l'absence de réponse, ou la progression de la maladie dans les 6 mois suivant la prise de la dernière dose de rituximab (soit en monothérapie soit en association avec une chimiothérapie), ce qui inclut :

- Les patients atteints de maladie évolutive qui reçoivent le rituximab en monothérapie (après un cycle complet minimum), le rituximab + la chimiothérapie (après un cycle complet minimum) ou le rituximab comme traitement d'entretien (après avoir reçu au moins une dose complète [375 mg/m²] de rituximab)
- Les patients n'obtenant aucune réponse clinique (réponse partielle ou plus) à un régime thérapeutique contenant du rituximab et composé d'au moins quatre doses hebdomadaires de rituximab en monothérapie ou d'au moins quatre cycles de rituximab + chimiothérapie
- Les patients en rechute (après avoir obtenu une réponse clinique) dans les 6 mois suivant la prise de la dernière dose de rituximab avec un régime thérapeutique composé d'au moins quatre doses hebdomadaires de rituximab en monothérapie ou d'au moins quatre cycles de rituximab + chimiothérapie
- La résistance au rituximab telle que définie inclut les patients réfractaires à tout traitement antérieur composé de rituximab et non pas uniquement au plus récent traitement contenant du rituximab.

Le résultat primaire était la survie sans progression (SSP), telle qu'évaluée par un comité d'examen indépendant. Les autres résultats incluaient la survie globale (SG), la réponse globale, la durée de la réponse, la qualité de vie et les événements indésirables (EI). L'interruption de la dose, les délais, les abandons et la réduction du débit de perfusion étaient autorisés.

Population étudiée : Caractéristiques de base similaires; majorité de patients présentant un indice fonctionnel ECOG de 0-1; majorité de patients atteints d'un lymphome folliculaire

Au départ, les facteurs de risque associés au pronostic, comme les caractéristiques démographiques et les antécédents thérapeutiques, étaient bien équilibrés entre les groupes de traitement, à l'exception d'une proportion légèrement plus élevée de patients dans le groupe recevant l'obinutuzumab plus la bendamustine et qui présentaient des lymphomes extraganglionnaires, indiquant par là même une maladie plus avancée. La population de l'essai représentait un ensemble de patients en meilleure santé et sélectionnés plus soigneusement par rapport aux patients réfractaires vus en pratique clinique. La plupart des patients ont obtenu des scores ECOG de 0 ou 1 ($n = 391$, 95 %); environ 15 % de la population de l'ensemble de l'étude présentait des symptômes de type B (fièvre, sueurs nocturnes, perte de poids). La majorité avait un LF ($n = 335$, 81 %), population correspondant donc aux critères de remboursement. Au départ, 327 (79 %) des patients étaient réfractaires à une combinaison antérieure de chimiothérapie et de rituximab tandis que les autres patients étaient réfractaires au rituximab en monothérapie. Plus de la moitié des patients de l'étude ont été exposés à au moins deux schémas thérapeutiques pour l'INHL, et le délai moyen entre le diagnostic et la participation à l'étude était d'environ 4 ans. La population de l'essai n'avait pas reçu de bendamustine dans les deux ans précédant son inscription. De même, l'essai portait sur un nombre limité de patients (5 %) avec un indice fonctionnel ECOG de 2 et a exclu les patients souffrant d'infections actives, de maladie cardiovasculaire ou pulmonaire préexistante, d'un taux élevé de créatinine ou d'enzymes hépatiques.

Principaux résultats quant à l'efficacité : Données de la survie sans progression et de la survie globale cliniquement significatives

La SSP et la SG représentaient les résultats clés de l'efficacité dont le CEEP a délibéré.

Dans le sous-groupe de patients atteints de lymphome folliculaire, des différences statistiquement significatives ont été observées dans les analyses de la SSP lors de la première, deuxième et troisième analyse provisoire. La deuxième analyse provisoire (mai 2015 avec suivi médian de 24 mois) n'était pas planifiée. L'analyse la plus récente (avril 2016 avec suivi médian de 32 mois) a estimé la survie sans progression médiane à 25,3 mois chez les patients prenant l'association obinutuzumab-bendamustine et à 14,0 mois chez les patients prenant la bendamustine en monothérapie (RR [IC à 95 %] : 0,52 [0,39; 0,9]; $p < 0,0001$).

Au moment de la publication initiale des résultats de l'essai (septembre 2014), on n'observait aucune différence significative concernant la survie globale. Au seuil des données fixé à avril 2016, les estimations de la SG chez les patients atteints de lymphome folliculaire favorisaient le groupe recevant l'association obinutuzumab-bendamustine comparativement au groupe traité par la bendamustine uniquement. La SG médiane pour l'association obinutuzumab-bendamustine n'était pas estimable (PE) tandis que la SG médiane pour la bendamustine en monothérapie était de 53,9 mois (40,9 mois PE) (RR [IC à 95 %] : 0,58 [0,39; 0,86]; $p = 0,0061$). On constate 39 décès (24 %) dans le groupe recevant l'obinutuzumab plus bendamustine et 64 décès (37 %) dans le groupe traité uniquement par la bendamustine.

Les courbes de survie de Kaplan-Meier révèlent une distinction peu observable à 6 mois (fin de la période d'induction) lors des analyses de la SSP et de la SG aux deux points de référence. Dans les tracés de la SSP et de la SG, les bras de traitement se croisent mutuellement, suggérant ainsi une violation potentielle de l'hypothèse de risques proportionnels. Le CEEP a constaté que l'institut NICE a également évalué l'hypothèse de risques proportionnels à l'aide des résidus de Schoenfeld pour la SSP dans l'essai GADOLIN et a conclu qu'il existait des preuves de l'invalidité de l'hypothèse (ajustement par splines de régression, $p = 0,0188$). Ces observations à propos des courbes de survie et de l'évaluation des risques proportionnels de l'institut NICE augmentent l'incertitude associée à l'ampleur réelle de l'effet. Les analyses secondaires, réalisées à l'aide des méthodes de score de propension sur les données de l'essai GADOLIN et d'un registre des lymphomes basé aux États-Unis, ont indirectement comparé l'association obinutuzumab-bendamustine avec d'autres options thérapeutiques potentiellement pertinentes au Canada. Aucune conclusion n'a toutefois pu être tirée en raison des limitations importantes.

Qualité de vie : Exécution partielle exploratoire de l'outil d'évaluation FACT-Lym, aucune différence notable entre les groupes de traitement

L'essai GADOLIN a mesuré la qualité de vie à l'aide de deux questionnaires : (1) le Functional Assessment of Cancer Therapy for patients with lymphoma (FACT-Lym) et (2) l'EuroQol groupe EQ-5D. Le CEEP a noté que les analyses de la qualité de vie étaient exploratoires et qu'aucune comparaison statistique n'avait été effectuée entre les groupes de traitement lors de la plupart des comparaisons.

Aucune différence notable n'a été observée avec le questionnaire FACT-Lym entre les groupes GB et B en ce qui concerne les scores totaux et les scores des sous-échelles dans le sous-groupe avec lymphome folliculaire. Dans le sous-groupe avec lymphome folliculaire, le délai médian de détérioration d'après le score de l'indice des résultats d'essai FACT-Lym (TOI), définie comme une aggravation ≥ 6 points par rapport au départ, était de 5,6 mois dans le groupe recevant la bendamustine comparativement à 7,8 mois dans le groupe recevant la bendamustine plus l'obinutuzumab (RR [IC à 95 %] : 0,83 [0,60; 1,13]). Une limitation importante des données de FACT-Lym réside dans la diminution substantielle au fil du temps du taux d'exécution du questionnaire (taux d'exécution au terme de l'induction : GB 77 % et B 76 %, contre 18 mois suivant la fin de l'induction : GB 76 % et B 58 %).

En ce qui concerne le questionnaire EQ-5D, des comparaisons ont été réalisées entre les deux groupes traités à plusieurs reprises tout au long de la phase d'induction, mais les données pour la phase d'entretien ont été enregistrées uniquement pour le bras obinutuzumab plus bendamustine. Aucune analyse statistique des données du questionnaire n'était disponible.

Innocuité : Combinaison obinutuzumab-bendamustine associée à une toxicité accrue par rapport à la bendamustine en monothérapie; évènements indésirables gérables à l'aide d'une supervision et d'une prémédication adéquates

Au dernier seuil des données (avril 2016), des évènements indésirables (EI) de grade 3 à 5 ont été signalés dans xx % et xx % des bras GB et B, respectivement (*des informations confidentielles figurent dans le présent rapport d'orientation du CEEP, et le fabricant a demandé que celles-ci ne soient pas divulguées en vertu des Lignes directrices pour la divulgation d'information dans le cadre du PPEA. Ces informations demeureront caviardées jusqu'au 1^{er} avril 2018, ou jusqu'à ce que le fabricant autorise leur divulgation publique, selon l'éventualité qui survient en premier*). Le sous-type d'EI le plus fréquemment observé était la myélotoxicité, la neutropénie de grade 3 se produisant chez 35 % des sujets du bras de traitement GB contre 27 % des sujets du bras de traitement B, tandis que la thrombopénie est survenue chez 11 % et 16 % des sujets, respectivement. Les réactions aux perfusions de grade 3-5 se sont produites chez 9 % des sujets du groupe GB, mais sont gérables de manière efficace à l'aide d'une prémédication et d'une supervision adéquates. À noter, Santé Canada avait clairement émis des avertissements à propos des réactions aux perfusions, de la réactivation du virus de l'hépatite B, de la leucoencéphalopathie multifocale progressive, du syndrome de lyse tumorale et des évènements indésirables cardiovasculaires. Le débit de perfusion, par exemple, est gérable de manière efficace à l'aide d'une prémédication et d'une supervision adéquates.

L'interprétation des données sur les évènements indésirables dans la phase d'induction est compliquée par le fait que la dose de bendamustine différait d'un bras de traitement à l'autre (90 et 120 mg/m²/jour pour le groupe GB et B, respectivement). Le CEEP a constaté une certaine ambiguïté quant à savoir si les différences observées dans les taux d'évènements indésirables et l'efficacité au cours de la phase d'induction sont ou non attribuables à l'ajout de l'obinutuzumab. Des doses plus élevées de bendamustine peuvent augmenter les risques de dépression médullaire (p. ex., neutropénie, complications infectieuses). Dans la phase d'induction, le groupe d'étude traité par l'association bendamustine-obinutuzumab présentait un taux accru d'évènements indésirables graves (xx %) par rapport à celui recevant la bendamustine uniquement (xx %) (*des informations confidentielles figurent dans le présent rapport d'orientation du CEEP, et le fabricant a demandé que celles-ci ne soient pas divulguées en vertu des Lignes directrices pour la divulgation d'information dans le cadre du PPEA. Ces informations demeureront caviardées jusqu'au 1^{er} avril 2018, ou jusqu'à ce que le fabricant autorise leur divulgation publique, selon l'éventualité qui survient en premier*). À noter, la dose prévue de bendamustine était plus faible dans le bras de traitement que celle prévue pour le comparateur. L'interprétation des données concernant les effets indésirables au-delà de la phase d'induction est compliquée par le fait que le groupe de traitement recevant la bendamustine uniquement ne bénéficiait d'aucun traitement d'entretien.

Limites : Sources potentielles de biais

En premier lieu, l'essai GADOLIN comprenait des patients qui n'avaient pas été traités avec la bendamustine dans les deux ans suivant leur inscription. Toutefois, les pratiques ont changé depuis le début de l'essai, par exemple, le

traitement de première intention pour les patients atteints de LF se compose de la bendamustine en traitement primaire, habituellement en combinaison avec le rituximab. Ce fait limite la possibilité de généralisation directe de l'ampleur de l'amélioration (ampleur de l'effet) tel qu'indiqué dans l'essai aux « anciens patients », c'est-à-dire les patients réfractaires au rituximab, mais qui n'ont jamais reçu de bendamustine. Deuxièmement, les bras de traitement se chevauchent dans les tracés de la SSP selon la méthode de Kaplan-Meier ainsi que dans les tracés de la SG selon la même méthode pour l'association obinutuzumab-bendamustine, suggérant ainsi une violation de l'hypothèse de risques proportionnels. L'institut NICE a par ailleurs indiqué l'existence de preuves corroborant la supposition de violation. Cela augmente d'autant plus l'incertitude associée à l'ampleur de l'effet réel. Troisièmement, parce qu'il n'y avait aucun traitement d'entretien dans le groupe recevant la bendamustine dans l'essai GADOLIN, attribuer le mérite de l'amélioration de la SSP et de la SG à un stade particulier du traitement expérimental (induction ou entretien) constitue un défi.

En reconsidérant sa recommandation initiale, le CEEP a examiné les observations du GCP à propos de l'utilisation de l'association obinutuzumab-bendamustine chez les patients réfractaires au rituximab après un traitement antérieur composé de rituximab plus bendamustine. Le Comité a pris note des commentaires de la CGP, qui fait observer que, dans la pratique clinique au Canada, les patients réfractaires à un traitement antérieur de rituximab-bendamustine ne recevraient pas la combinaison obinutuzumab-bendamustine (autrement dit, ils ne seraient pas traités à nouveau par la bendamustine), étant donné que ces patients ont déjà reçu la bendamustine, et probablement tout récemment, avant la dernière progression du lymphome nécessitant dorénavant un traitement, ce qui fait de la bendamustine un choix peu attrayant. Le CEEP a relevé l'opinion des experts du GOC selon laquelle l'essai GADOLIN a conceptuellement démontré que l'ajout de l'obinutuzumab à une chimiothérapie cytotoxique surmonte la résistance au rituximab et que la bendamustine est actuellement utilisée dans le cadre du traitement de première ligne dans la plupart des administrations canadiennes. Le Comité a également tenu compte de l'avis des experts du GOC selon lequel l'obinutuzumab devrait être combiné avec des agents chimiothérapeutiques autres que la bendamustine chez les patients réfractaires au rituximab après un traitement préalable composé de rituximab plus bendamustine.

Commentaires des cliniciens inscrits : aucun

Il n'y avait aucun commentaire soumis aux fins d'examen de l'obinutuzumab pour le traitement du lymphome folliculaire de la part des cliniciens inscrits.

Besoin : Absence d'options thérapeutiques véritablement efficaces

Pour les patients atteints de LF déjà traités et réfractaires au rituximab, le traitement varie selon l'administration, et il n'existe aucune norme de soins. Les traitements disponibles incluent la fludarabine, la bendamustine, la cyclophosphamide/la vincristine/la prednisone (CVP) ou la cyclophosphamide/la doxorubicine/la vincristine/la prednisone (CHOP). Pour les patients en rechute après un traitement de rituximab, un nouveau traitement avec le rituximab est une option, mais dépend du moment de la survenue de la rechute suivant la dernière dose de rituximab.

Valeurs des patients

Valeurs des patients atteints de lymphome folliculaire : Baisse de la qualité de vie et complications associées à la maladie récidivante

Lymphome Canada (LC) a déclaré que du point de vue du patient, ceux atteints de LF précoce qui ont participé au sondage manifestaient des symptômes minimes associés à leur maladie et tendaient à jouir d'une qualité de vie satisfaisante. Cependant, pour ceux subissant une rechute, la qualité de vie était affectée plus significativement. Les patients ont ainsi fréquemment signalé des symptômes tels que la fatigue, une perte d'appétit, de la fièvre, des sueurs nocturnes, des problèmes gastriques, des démangeaisons, des douleurs musculaires et articulaires, ainsi que des troubles de la mémoire et de la concentration, de l'anxiété, de la dépression, de l'insomnie et des problèmes liés à l'intimité. Par ailleurs, d'autres complications venaient s'ajouter, comme des infections fréquentes (en raison de l'affaiblissement du système immunitaire), des essoufflements (attribués à l'anémie) et des ecchymoses (causée par la faible numération plaquettaire). LC a déclaré que tous ces symptômes peuvent interférer avec l'état fonctionnel du patient, son aptitude à travailler et à voyager et ses activités quotidiennes. Les patients qui ont répondu à l'enquête de LC ont indiqué que les options thérapeutiques pour la LF en rechute incluaient : la chimiothérapie avec agent unique ou combinée, le rituximab (seul ou en combinaison) ou la radiothérapie. LC a précisé que ces options de traitement ont tendance à être associées à une toxicité accrue, à une réduction de l'activité antitumorale et à des effets secondaires désagréables.

Le CEEP a noté que les attentes des patients comprenaient la recherche de traitements capables de prolonger la vie, de maîtriser la maladie, d'entraîner une rémission et d'améliorer la qualité de vie.

Les soignants ont, quant à eux, mentionné les enjeux suivants : difficultés à gérer les effets secondaires du traitement, difficultés d'accès aux traitements (charge financière et capacité de se rendre à un centre de cancérologie pour recevoir les soins), arrêt de travail (perte de revenus).

Valeurs des patients concernant le traitement : meilleure gestion des effets secondaires, atténuation des symptômes de la maladie et amélioration de la qualité de vie

. Plusieurs répondants n'ayant jamais reçu l'obinutuzumab étaient disposés à tolérer les effets secondaires s'ils pouvaient vivre plus longtemps, atteindre une rémission, maîtriser leur maladie et obtenir une meilleure qualité de vie.

Les répondants ayant déjà reçu l'obinutuzumab subissaient moins d'effets secondaires, également plus faciles à gérer, voyaient leurs symptômes s'atténuer et bénéficiaient d'une meilleure qualité de vie par rapport à d'autres thérapies. L'association LC a ajouté que les patients réfractaires au rituximab pouvaient aussi profiter d'une immunothérapie efficace susceptible d'être combinée avec des agents chimiothérapeutiques disponibles. Enfin, LC a ajouté qu'il existe très peu d'options thérapeutiques efficaces pour les patients atteints de LF qui ont rechuté après un traitement initial et que l'obinutuzumab en association avec une chimiothérapie suivi d'obinutuzumab en traitement d'entretien peut augmenter les chances de rémission.

Évaluation économique

Modèle économique présenté : Rapport cout-efficacité et analyse cout-utilité

L'analyse cout-efficacité et l'analyse cout-utilité soumises au CEEP par Hoffman La Roche comparent l'association obinutuzumab-chimiothérapie suivie de l'obinutuzumab en monothérapie (GB) à la bendamustine en monothérapie (B) chez les patients atteints de lymphome folliculaire qui sont en rechute ou réfractaires au rituximab ou à un schéma thérapeutique composé de rituximab (analyse primaire). Lors d'une analyse secondaire, l'association obinutuzumab-bendamustine a été comparée à d'autres options thérapeutiques potentiellement pertinentes au Canada.

Fondement du modèle économique : Modèle de Markov

Le modèle de Markov se composait de trois états de santé : 1) vivant sans progression de la maladie; 2) vivant après la progression de la maladie; 3) décédé. La proportion de patients qui passeraient par chaque état de santé chaque mois a été déterminée comme suit : SSP (modèle de Weibull, basé sur l'essai GADOLIN), taux de mortalité lorsqu'il y a absence de progression de la maladie (basé sur l'essai GADOLIN), survie après la progression de la maladie (modèle de Weibull en fonction du délai suivant la progression de la maladie; basé sur l'essai GADOLIN). Les courbes de la survie globale n'ont pas été estimées à l'aide des données des niveaux des patients de l'essai GADOLIN. Au lieu de cela, la survie globale a été estimée pour les deux bras de traitements à l'aide du modèle de Markov en combinant la SSP, la survie après la progression de la maladie et la probabilité de mortalité lorsque le patient se trouve dans un état de SSP. Un horizon temporel de 25 ans a été utilisé pour le scénario de référence. Les valeurs utilitaires proviennent d'une étude britannique de patients atteints de lymphome folliculaire (n = 222; Wild et coll.), tandis que les valeurs de désutilité pour les événements indésirables ont également été tirées de la documentation scientifique. Les couts unitaires des médicaments proviennent d'IMS Brogan (QuintilesIMS).

Couts liés au médicament

L'obinutuzumab revient à 5 381,01 \$ par 1000 mg (prix fixe). La bendamustine revient à 312,50 \$ par flacon de 25 mg et à 1250,00 \$ par flacon de 100 mg.

Selon la dose de protocole de l'essai GADOLIN, les couts de l'association obinutuzumab-bendamustine étaient de 20 463 \$ par cycle de 28 jours (cycle 1), de 9 701 \$ par cycle de 28 jours (cycle 2-6) et de 5 381 \$ tous les deux mois (traitement d'entretien pendant un maximum de 2 années). Les couts de la bendamustine en monothérapie étaient de 5 760 \$ par cycle de 28 jours (cycles 1-6). Ces couts sont calculés en supposant une surface corporelle de 1,92 m² et un partage des flacons.

Rapport cout-efficacité estimatif : meilleure estimation calculée d'après les hypothèses de survie globale dans la période de temps suivant la fin de l'essai

Les inducteurs de coûts principaux du modèle du fabricant étaient les coûts d'acquisition et les frais d'administration des médicaments. Dans le modèle du demandeur, le coût d'acquisition de l'association GB par rapport à celui de B représentait 80 % de l'ensemble des coûts différentiels actualisés (60 100 \$ de 75 229 \$). Les autres données du modèle influant sur les estimations des coûts étaient les coûts subséquents du traitement et ceux associés aux événements indésirables.

Les principaux moteurs des estimations de l'effet clinique du modèle (AVAQ, années de vie) étaient : 1) les estimations de la SSP au fil du temps; 2) les estimations de survie après la progression de la maladie au fil du temps; 3) l'horizon temporel utilisé dans le modèle et 4) les valeurs utilitaires attribuées aux patients pendant toute la durée de l'horizon temporel du modèle. Dans l'analyse secondaire, le rapport de risque obtenu à partir de la comparaison indirecte était également un facteur clé pour l'estimation des résultats.

Le GOE a fourni des estimations issues d'une nouvelle analyse du rapport coût-efficacité en fonction des modifications apportées aux trois variables dans le modèle. Tout d'abord, l'horizon temporel a été raccourci de 25 à 10 ans pour réduire tout risque de surestimation de l'extrapolation indirecte de la survie globale. Pour extrapoler la survie après la progression de la maladie, le GOE a opté pour un modèle log-normal dans son analyse étant donné qu'il offre le meilleur ajustement des données de l'essai. Enfin, le GOE a modifié l'hypothèse de l'absence de gaspillage de médicaments du demandeur et a plutôt supposé un gaspillage de médicaments dans le modèle.

Le CEEP a discuté des principales hypothèses et limites du modèle soumis répertoriées par le GOE. Le Comité a remarqué que le demandeur a estimé la SG indirectement en combinant les données de la SSP et les données de la survie après la progression de la maladie de l'essai GADOLIN. En outre, il a noté que la raison que le demandeur a invoquée pour ne pas s'être servi des données de la SG de l'essai GADOLIN était que ces données étaient immatures. Toutefois, le Comité a noté que les données de survie après la progression de la maladie s'accompagnaient théoriquement du même taux de mortalité que celui des données de la SG et étaient tirées du même seuil de données (c'est-à-dire, 2015). Le CEEP a également fait remarquer que les estimations de la nouvelle analyse du GOE ne traitent pas de l'incertitude associée à ces hypothèses et limites. Dans les analyses secondaires, une incertitude subsiste quant aux résultats du rapport de risque en raison des limitations de validité interne et externe de la comparaison indirecte.

Après réexamen de sa recommandation initiale, le CEEP a pris note des observations du GCP au sujet de l'incertitude entourant les hypothèses de la SG et l'absence d'une meilleure estimation ponctuelle du rapport coût-efficacité différentiel qui résoudrait cette incertitude. Le Comité a par ailleurs noté la réponse du GOE selon laquelle pour remédier à l'incertitude présente dans le rapport coût-efficacité, les données de la SG de l'essai GADOLIN seraient nécessaires pour informer le modèle économique, et que le modèle présenté ne permettait pas d'estimations du rapport coût-efficacité avec l'utilisation des données de la SG de l'essai. Par conséquent, dans sa nouvelle analyse, le GOE n'a pas été en mesure de fournir des estimations qui apaiseraient les préoccupations du CEEP au sujet de l'incertitude dans la modélisation indirecte de la SG.

Le Comité a en outre relevé les commentaires du demandeur concernant le rapport coût-efficacité de l'obinutuzumab. En premier lieu, le demandeur a fait remarquer que, bien que son scénario de référence suppose que le risque de mortalité après la progression de la maladie est identique pour les deux bras de traitement, le modèle économique fourni est conçu de telle sorte que le risque diffère d'un bras à l'autre (c.-à-d. qu'il serait possible de modéliser indépendamment la survie après la progression de la maladie dans chaque groupe de traitement). Le CEEP a pris note des commentaires du GOE confirmant les estimations du rapport coût-efficacité du demandeur dans lesquelles il incorpore la survie après la progression de la maladie indépendamment modélisée. Le Comité a également pris note de la conclusion du GOE selon laquelle cette modification n'a aucunement atténué la principale préoccupation du CEEP au sujet de l'incertitude qui subsiste dans la modélisation indirecte de la SG. Deuxièmement, le demandeur était préoccupé de la décision du CEEP d'accepter un horizon temporel de 10 ans qu'il considère comme étant arbitraire et en désalignement avec les *Lignes directrices de l'évaluation économique des technologies de la santé au Canada, 4^e édition* de l'ACMTS. Le Comité a par ailleurs noté la réponse du GOE selon laquelle la potentialité d'estimations inexactes des bénéfices additionnels de l'obinutuzumab est trop élevée lors de l'extrapolation des résultats de l'essai GADOLIN si l'horizon temporel est fixé à 25 ans, ceci en raison de la relativement courte durée médiane du suivi de l'essai, de la modélisation indirecte de la SG à l'aide de la SSP et de la survie après la progression de la maladie, et de la surestimation potentielle des bénéfices au fil du temps.

Enfin, le demandeur estime que le modèle log-normal n'offre pas le meilleur ajustement de la survie après la progression de la maladie en raison du fait que l'ajustement statistique n'est pas l'unique critère sur lequel fonder la sélection d'un modèle statistique. Le demandeur est d'avis qu'un modèle de Weibull fournirait une prédiction plus plausible de la survie à long terme qu'un modèle log-normal. Le CEEP a relevé la réponse du GOE selon laquelle plus d'un critère devrait être considéré lors du choix d'un modèle statistique et que la prise de décision concernant la

priorisation des critères demeure subjective. Le GOE a donc conclu que le modèle log-normal fournissait le meilleur ajustement et était donc le meilleur choix pour la modélisation de la survie après la progression de la maladie.

Faisabilité de l'adoption

Aspects à prendre en considération dans la mise en œuvre et impact budgétaire : Administration par voie intraveineuse, établissements centrés sur le traitement dotés de l'expérience et des ressources nécessaires pour gérer les réactions associées aux perfusions

Le GCP a remarqué que le traitement variait selon l'administration et qu'il n'existait aucune norme de soins pour les patients atteints de LF précédemment traités qui sont réfractaires au rituximab. Les traitements disponibles incluent la fludarabine, la bendamustine, la cyclophosphamide/la vincristine/la prednisone (CVP) ou la cyclophosphamide/la doxorubicine/la vincristine/la prednisone (CHOP). Pour les patients qui ont fait une rechute après avoir reçu le rituximab, un nouveau traitement avec le rituximab est une option, mais dépend du moment de la survenue de la rechute suivant la dernière dose de rituximab.

Le GCP a demandé des éclaircissements sur la possibilité de généraliser les résultats de l'essai GADOLIN au traitement avec l'obinutuzumab en association avec la chimiothérapie, étant donné que l'essai GADOLIN concernait l'association obinutuzumab-bendamustine. Le CEEP a estimé que la démonstration d'un bénéfice clinique de l'association obinutuzumab-bendamustine serait également aussi plausible biologiquement que l'utilisation de l'obinutuzumab en combinaison avec d'autres agents chimiothérapeutiques. Le CEEP souscrit à l'opinion du GOC concernant l'incertitude du degré d'amélioration (autrement dit, l'ampleur de l'effet clinique) de l'ajout de l'obinutuzumab à la chimiothérapie.

Le GCP a noté qu'un grand nombre de patients atteints de LF réfractaires peuvent être admissibles à un traitement, et cela fournirait une option thérapeutique pour les patients réfractaires au rituximab.

Le GCP a également fait remarquer que l'essai GADOLIN comporte un nombre limité de patients (moins de 20 %) présentant un lymphome de la zone marginale ou un lymphome lymphocytaire à petites cellules. Le GOC a reconnu qu'il était peu probable que des études de phase 3 soient réalisées auprès des sous-types non LF étant donné la petite taille des échantillons. Bien que l'on manque de données de haute qualité démontrant que les effets de l'utilisation des anticorps monoclonaux anti-CD20 peuvent être extrapolés du lymphome folliculaire aux autres lymphomes indolents à petites cellules B, les comparaisons indirectes disponibles sont conformes à cette interprétation et d'étendent raisonnablement à l'obinutuzumab, jusqu'à ce que des preuves rigoureuses deviennent disponibles.

Le GCP a déterminé que la dose fixe de l'obinutuzumab (peu importe le poids ou la surface corporelle du patient) et les tailles des flacons qui proposent des doses sans gaspillage de médicament représentent des facilitateurs de la mise en œuvre. Le GCP a par contre relevé les obstacles suivants à la mise en œuvre : le coût élevé de l'obinutuzumab; la voie d'administration, en raison de la nécessité d'un fauteuil de soin pour la chimiothérapie et des ressources en soins infirmiers accrues; les surcoûts liés au traitement avec l'obinutuzumab, comme la surveillance de réactions et autres effets indésirables associés à la perfusion; et, dans certaines administrations, l'obinutuzumab est limité aux centres de traitement dotés de l'expérience et des ressources nécessaires pour gérer les réactions aux perfusions.

En ce qui concerne l'impact budgétaire, le GCP a remarqué que le nombre de patients admissibles au traitement reste inconnu et qu'il pourrait y avoir un impact budgétaire important supplémentaire. Le Groupe d'orientation économique (GOE) a relevé les facteurs suivants ayant la plus grande incidence sur l'analyse d'impact budgétaire : le nombre estimé de patients admissibles à l'obinutuzumab et la part de marché de l'obinutuzumab.

Renseignements sur le médicament et la maladie

Médicament

- L'obinutuzumab est un anticorps monoclonal anti-CD20 de type II modifié par glyco-ingénierie
- Administration par perfusion intraveineuse

	<ul style="list-style-type: none"> • Pour le traitement d'entretien/la monothérapie, la posologie de l'obinutuzumab recommandée est de 1000 mg une fois tous les 2 mois jusqu'à la progression de la maladie ou pendant un maximum de 2 ans (selon l'éventualité qui survient en premier) • Dose intraveineuse recommandée (voir ci-dessus) revue par le CEEP
Cancer	<ul style="list-style-type: none"> • Lymphome folliculaire (LF)
Faits et chiffres sur la maladie	<ul style="list-style-type: none"> • Incidence estimée à plus de 2800 Canadiens et Canadiennes nouvellement diagnostiqués chaque année
Traitement de référence actuel	<ul style="list-style-type: none"> • Aucune norme actuelle de soins pour le traitement des patients réfractaires ou en rechute après un régime thérapeutique contenant du rituximab • Le traitement varie selon l'administration et comprend la fludarabine, le brentuximab, la bendamustine, la cyclophosphamide/la vincristine/la prednisone (CVP) ou la cyclophosphamide/la doxorubicine/la vincristine/la prednisone (CHOP).
Limite du traitement actuel	<ul style="list-style-type: none"> • Absence d'options thérapeutiques efficaces fiables

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^r Paul Hoskins, oncologue (vice-président)
D^r Scott Berry, oncologue
D^r Kelvin Chan, oncologue
D^r Matthew Cheung, oncologue
D^r Craig Earle, oncologue
D^r Allan Grill, médecin de famille
D^{re} Marianne Taylor, oncologue

Don Husereau, économiste de la santé
D^r Anil Abraham Joy, oncologue
Carole McMahon, patiente
Valérie McDonald, patiente suppléante
D^{re} Catherine Moltzan, oncologue
Jo Nanson, patiente
Karen MacCurdy Thompson, pharmacienne
Danica Wasney, pharmacienne

Tous les membres ont participé aux délibérations et au vote sur la recommandation initiale, sauf :

- Jo Nanson, D^r Scott Berry, et D^r Craig Earle, qui n'étaient pas présents à la réunion
- D^{re} Catherine Moltzan, qui n'a pas pris part au vote en raison d'un conflit d'intérêts.

Tous les membres ont participé aux délibérations et au vote sur la recommandation finale, sauf :

- D^r Paul Hoskins et D^r Allan Grill, qui n'étaient pas présents à la réunion
- D^{re} Catherine Moltzan, qui n'a pas pris part au vote en raison d'un conflit d'intérêts.
- Jo Nanson, qui n'a pas participé au vote en raison de son rôle de patiente suppléante
- D^r Scott Berry, qui n'était pas présent pour le vote.

Conflits d'intérêts

Les membres du CEEP sont tenus de se conformer aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts dans le cadre du CEEP; la déclaration de conflits d'intérêts de chaque membre paraît à la page du CEEP 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. Pour ce qui est de l'examen de l'obinutuzumab dans le traitement du lymphome folliculaire, trois membres sont en conflit d'intérêts réel, possible ou perçu et, conformément aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts, aucun d'eux 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 CEEP, 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 CEEP 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 CEEP, 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 CEEP. Hoffmann-La Roche, en sa qualité de propriétaire primaire des données, n'a pas autorisé la divulgation d'information clinique, par conséquent, cette information a été caviardée dans la présente recommandation et les rapports d'orientation accessibles au public.

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 CEEP 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 CEEP 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 CEEP n'est pas responsable de l'utilisation de ces interprétations, analyses et opinions. Conformément aux principes directeurs qui ont présidé à la création du CEEP, toute constatation énoncée par lui n'est pas contraignante pour un organisme ou un bailleur de fonds. Le CEEP 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 CEEP).