

POLIVY^{MC}

Lymphome diffus à grandes cellules B

Avis transmis au ministre en mai 2021

Marque de commerce : Polivy

Dénomination commune : Polatuzumab védotine

Fabricant : Roche

Forme : Poudre pour perfusion intraveineuse

Teneurs : 30 mg et 140 mg

Refus d'inscription

RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Polivy^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) réfractaire ou récidivant, chez les patients inadmissibles à la greffe, car la valeur thérapeutique n'est pas reconnue.

Évaluation

L'appréciation de la valeur thérapeutique a été effectuée par les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI), en collaboration avec les membres du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO), composé d'hématologues et oncologues médicaux, de radio-oncologues, de chirurgiens et de pharmaciens spécialisés en oncologie.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le polatuzumab védotine est un médicament conjugué à un anticorps dirigé contre le marqueur CD79b, protéine fréquemment exprimée à la surface des cellules du LDGCB. Il est composé du polatuzumab, anticorps monoclonal spécifique contre le récepteur humain CD79b, et d'un agent antimétabolite, le monométhyl auristatine E (MMAE). Une fois lié au récepteur CD79b, le polatuzumab védotine est internalisé et clivé par les protéases lysosomales. Le MMAE est alors libéré, permet d'inhiber la division cellulaire et induit l'apoptose des lymphocytes B. Polivy^{MC} a reçu un avis de commercialisation conditionnel de Santé Canada « en association avec la bendamustine et le rituximab, pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B réfractaire ou récidivant, sans autre indication, chez qui une autogreffe de cellules souches n'est pas envisageable et qui ont déjà suivi au moins un traitement antérieur ». Il s'agit de la première évaluation de Polivy^{MC} par l'INESSS.

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

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le lymphome non hodgkinien (LNH) est la cinquième néoplasie la plus fréquente chez l'homme et la sixième chez la femme (Brenner 2020). Le LDGCB est la forme la plus répandue et représente de 30 à 40 % des LNH diagnostiqués annuellement dans le monde (Vaidya 2014). Une extrapolation à partir des données de la Société canadienne du cancer sur les LNH permet d'estimer qu'entre 3 120 et 4 160 nouveaux cas de LDGCB ont été diagnostiqués au Canada en 2020 (entre 720 et 960 diagnostics au Québec) (Brenner, Société canadienne du Cancer). Il s'agit d'une forme très agressive de LNH qui touche majoritairement les adultes dont l'âge médian au moment du diagnostic est de 66 ans, selon les données du programme américain *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER). Il peut être secondaire à un autre type de lymphome, par exemple le lymphome folliculaire, ou être diagnostiqué sans antécédent connu (*de novo*). La maladie se propage généralement dans les ganglions lymphatiques, mais elle peut aussi toucher la moelle osseuse ou d'autres organes, dont la rate, le foie ou le tube digestif. Le LDGCB sans autre indication (SAI) est le sous-type le plus fréquent.

Le traitement de première intention du LDGCB est à visée curative. Le protocole de chimiothérapie le plus fréquemment prescrit est le R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide/doxorubicine/vincristine/prednisone) auquel peut s'ajouter de la radiothérapie. Alors qu'environ 60 à 65 % des patients obtiendront une guérison, 10 à 15 % des patients seront réfractaires au traitement et 20 à 30 % auront une récurrence (Coiffier 2010, Chaganti 2016). Le traitement des patients dont la maladie est réfractaire ou récidivante consiste en une chimiothérapie de sauvetage à laquelle peut s'ajouter une autogreffe de cellules souches (AGCS) si le patient y est admissible. Peu d'études ont comparé l'efficacité des différents traitements utilisés pour le traitement des patients atteints d'un LDGCB réfractaire ou récidivant inadmissibles à une AGCS. Ainsi, en deuxième intention, aucun traitement de chimiothérapie n'est reconnu comme étant supérieur à un autre chez ces patients. Parmi les options possibles, mentionnons le R-GemOx (rituximab, gemcitabine/oxaliplatine) et le R-GDP (rituximab, gemcitabine/dexaméthasone/cisplatine). En général, le taux de survie à un an est de moins de 40 % chez les patients qui ont connu au moins deux récurrences (Zawam 2018). Peu de données sont disponibles pour évaluer l'efficacité des traitements de troisième intention; à ce stade, il n'y a pas de traitement standard. Parmi les options possibles, les experts consultés mentionnent l'association BR (bendamustine, rituximab), l'ifosfamide/étoposide à faible dose, l'ibrutinib et la lénalidomide. Le fabricant a fourni des données d'un registre québécois, issues principalement d'un centre hospitalier tertiaire, qui confirment qu'aucun standard de pratique n'est établi au Québec. Certaines de ces options ne sont pas inscrites sur les listes des médicaments, mais peuvent être autorisées, dans certaines conditions, par les comités de convenance locaux ou la mesure du patient d'exception de la RAMQ. L'accès à d'autres traitements par le biais de programmes d'accès compassionnel ou de protocoles de recherche est également possible. Finalement, l'acicabtagène ciloleucel (Yescarta^{MC}) et le tisagenlecleucel (Kymriah^{MC}), thérapies cellulaires basées sur l'expression d'un récepteur chimérique à la surface des cellules T (CAR-T), sont inscrits sur la *Liste des médicaments – Établissement* pour le traitement des adultes atteints d'un lymphome à grandes cellules B CD19 positif, récidivant ou réfractaire après au moins deux intentions de traitement systémique et sont administrés dans des centres hospitaliers dédiés.

Besoin de santé

Le traitement du LDGCB réfractaire ou récidivant représente un grand défi, particulièrement chez les patients qui sont inadmissibles à la greffe. En deuxième intention, des polychimiothérapies administrées

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

en association avec le rituximab sont utilisées, bien que les preuves de leur efficacité ne soient pas très solides. Enfin, les patients dont la maladie est réfractaire ou récidivante après un traitement de deuxième intention représentent une population dont le besoin de santé est très grand et mal comblé. En fait, aucune étude de bonne qualité n'est disponible présentement pour guider le traitement de ces patients et il n'existe aucun standard de pratique. Ces traitements sont généralement limités, peu efficaces et procurent des réponses de très courtes durées. Ainsi, non seulement l'obtention d'un meilleur taux de réponse est souhaitable, mais l'obtention d'une réponse soutenue est aussi primordiale afin que les patients puissent bénéficier d'un intervalle de temps sans traitement ou augmenter leurs chances de guérison dans certains cas. Cependant, ces gains d'efficacité ne peuvent être obtenus qu'au prix d'une toxicité accrue, puisque le maintien d'une bonne qualité de vie pendant et après les traitements est important.

Analyse des données

Parmi les données analysées, l'étude GO29365 (Sehn janvier 2020), complétée par une mise à jour des données (Sehn décembre 2020, EMA 2020, Santé Canada 2020), a été retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Deux comparaisons indirectes non publiées ont également été appréciées.

L'étude GO29365 est un essai de phase I/II, multicentrique, multi-cohortes et à devis ouvert. Certaines cohortes de cette étude regroupaient des patients atteints d'un lymphome folliculaire, alors que d'autres regroupaient des patients atteints de LDGCB. Les cohortes C, D, G et H de l'étude sont d'intérêt pour l'évaluation.

L'examen des cohortes C et D avait pour but de comparer l'activité antitumorale et l'innocuité du régime polatuzumab védotine/bendamustine/rituximab (pola-BR) dans la cohorte C à celles de BR (cohorte D). Le devis pour la comparaison de ces deux cohortes consistait en une phase II à répartition aléatoire, ouverte et contrôlée. Elles incluaient au total 80 adultes atteints d'un LDGCB réfractaire ou récidivant à au moins un traitement antérieur et tous étaient considérés comme inadmissibles à l'AGCS ou avaient eu un échec à celle-ci. Parmi les critères d'inclusion et d'exclusion, notons que les sujets devaient présenter un indice fonctionnel selon l'ECOG de 0 à 2 et que l'espérance de vie attendue devait être supérieure à 6 mois. Les patients dont le LDGCB était secondaire à la transformation d'un lymphome indolent ou qui présentait un lymphome au système nerveux central étaient exclus. Ceux ayant des neuropathies de grade 2 ou plus et ceux ayant été exposés à la bendamustine dans la dernière année l'étaient également. La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon la durée de réponse au traitement précédent (≤ 12 mois ou > 12 mois).

Les traitements étaient administrés en cycles de 21 jours, pour un maximum de 6, ou jusqu'à la progression de la maladie ou une toxicité inacceptable. Le traitement BR consistait en l'administration de 90 mg/m² de bendamustine les jours 1 et 2 de chaque cycle et de 375 mg/m² de rituximab le jour 1 de chaque cycle. Dans le groupe expérimental, le jour 1 du cycle, le polatuzumab védotine s'ajoutait au traitement à une dose de 1,8 mg/kg. Il est à noter que la forme de polatuzumab védotine utilisée dans ces cohortes, une solution injectable, était différente de celle commercialisée au Canada, qui est une poudre nécessitant une reconstitution (forme lyophilisée). Tous ces médicaments étaient administrés par voie intraveineuse. Des réductions ou omissions de dose étaient prévues en cas de toxicité. Les évaluations radiologiques étaient réalisées avant la répartition aléatoire, après le cycle 3, 6 à 8 semaines après la fin du traitement, puis tous les 6 mois jusqu'à 24 mois.

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

Le paramètre d'évaluation principal est le taux de réponse complète confirmé à la tomодensitométrie par émission de positrons (TEP) selon les critères modifiés de Lugano 2014 (Cheson 2014). La réponse complète était déterminée par un comité indépendant. Aucun test d'hypothèse n'a été établi au préalable pour apprécier la différence entre les deux groupes sur ce paramètre et aucun contrôle de l'inflation du risque alpha n'a été appliqué lors de l'analyse des paramètres d'évaluation secondaires. Les principaux résultats, obtenus chez la population en intention de traiter, après un suivi médian de 22,3 mois, sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité dans les cohortes C et D de l'étude GO29365 (Sehn 2020, EMA 2020, Santé Canada 2020)

Paramètre d'efficacité ^a	Cohorte C : Polatuzumab-BR (n = 40)	Cohorte D : BR (n = 40)	Différence ou RRI, (IC95 %), valeur p ^b
Réponse complète à la fin du traitement ^{c,d,e}	40,0 %	17,5 %	22,5 % (2,6 à 40,2) ^f p = 0,026
Réponse tumorale objective à la fin du traitement ^{c,d,g}	45,0 %	17,5 %	27,5 % (7,2 à 45,0) ^f p = 0,0069
Durée médiane de la réponse ^{c,h,i}	12,6 mois	7,7 mois	0,47 (0,19 à 1,14) ^j p = 0,0889
Survie médiane sans progression ^c	9,5 mois	3,7 mois	0,36 (0,21 à 0,63) ^j p < 0,001
Survie médiane globale	12,4 mois	4,7 mois	0,42 (0,24 à 0,75) ^j p = 0,002

BR : Bendamustine/rituximab; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; RRI : Rapport des risques instantanés; TDM : Tomодensitométrie (*CT scan*); TEP : Tomодensitométrie par émission de positrons.

a Analyse principale réalisée après un suivi médian de 22,3 mois.

b L'analyse statistique est exploratoire en raison de l'absence de test d'hypothèse pour le paramètre d'évaluation principal et de l'absence de contrôle de l'erreur alpha pour les paramètres d'évaluation secondaires.

c Selon le comité indépendant.

d Évaluée avec la TEP.

e Pourcentage de patients ayant eu une réponse complète selon les critères de Lugano 2014 modifiés.

f Résultat exprimé par la différence.

g Pourcentage de patients ayant eu une réponse complète ou partielle selon les critères de Lugano 2014 modifiés.

h Évaluée avec la TEP ou la TDM.

i Évaluée sur 25 sujets (pola-BR) et 10 sujets (BR) ayant eu une réponse complète ou partielle.

j Résultat exprimé selon le RRI.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de la validité interne de l'étude sont les suivants :

- L'étude comparant les cohortes C et D est de faible qualité méthodologique; il s'agit d'une phase II, sans insu, incluant un petit nombre de patients. Les risques de biais de sélection et d'attrition sont faibles. Toutefois, les biais de performance et de détection sont possibles en raison du devis ouvert, bien que la présence d'un comité indépendant puisse atténuer le biais de détection quant à l'évaluation de la réponse au traitement.
- Une étude de phase III de bonne qualité méthodologique est essentielle pour valider ces résultats. Dans l'ensemble, les études publiées sur le traitement du LDGCB récidivant ou réfractaire sont de faible qualité méthodologique. Toutefois, une étude de meilleure qualité est réalisable, puisque l'étude [POLARGO](#), phase III à répartition aléatoire, est en cours pour la même intention de

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

traitement chez une population inadmissible à la greffe. Le recrutement prévu pour cette étude est de 216 sujets.

- La stratification a été réalisée selon un élément jugé pertinent.
- Le paramètre d'évaluation principal a été évalué adéquatement. Cependant, comme une réponse prolongée est souhaitée, la durée de la réponse, la survie sans progression ou la survie globale seraient des paramètres plus appropriés afin de juger de la capacité de ce traitement à répondre au besoin de santé observé et partiellement comblé par les options disponibles actuellement.
- Le plan statistique n'inclut pas d'hypothèse nulle et d'hypothèse alternative pour le paramètre principal et les paramètres secondaires n'ont pas été ajustés pour la multiplicité des analyses. Cela est considéré comme une limite majeure à l'interprétation statistique des résultats.
- La durée médiane de suivi de 22,3 mois est adéquate pour évaluer le paramètre d'évaluation principal et est acceptable pour évaluer la survie sans progression et la survie globale, compte tenu du pronostic plutôt sombre de ces patients à ce stade de la maladie.
- On note certains déséquilibres entre les deux groupes malgré la répartition aléatoire. Les éléments sur lesquels un écart est plus important sont : l'âge médian (67 ans contre 71 ans respectivement pour pola-BR et BR), une maladie volumineuse (*bulky*) (25,0 % contre 37,5 %), l'échec d'une greffe antérieure (25 % contre 15 %), un score IPI (*International Prognostic Index*) intermédiaire ou élevé (55 % contre 72,5 %) et une maladie réfractaire au traitement antérieur, définie par l'absence de réponse ou une progression dans les six mois suivant le dernier traitement (75 % contre 85 %). Plusieurs de ces différences ont une valeur pronostique prouvée. Une incertitude persiste à savoir si les résultats observés découlent de l'effet du traitement ou sont confondus par ces déséquilibres dont la majorité semble favoriser le groupe pola-BR.
- La population incluse dans l'étude est hétérogène quant au nombre de traitements antérieurs reçus, allant de un à sept, ce qui amène une variabilité entre les patients quant à leurs caractéristiques initiales. Cet élément, combiné à la petite taille d'échantillon, rend incertaine l'interprétation des résultats d'efficacité.
- Une proportion importante de sujets n'a pas eu d'évaluation du paramètre principal, soit une évaluation radiologique à la fin du traitement (20 % des sujets du groupe pola-BR et 55 % des sujets du groupe BR), la majorité ayant progressé cliniquement avant. Il est à noter que ces patients ont été considérés comme des non-répondants, ce qui évite de surestimer le pourcentage de réponse. Toutefois, ce déséquilibre pourrait être le résultat de biais en raison de la perception des investigateurs de l'effet attendu des traitements, l'étude étant à devis ouvert.
- L'évaluation de la qualité de vie ne reposait que sur les conséquences des neuropathies sur celle-ci et les résultats n'ont pu être appréciés en raison de la disponibilité limitée des résultats. Cela est considéré comme une limite.

En ce qui concerne la validité externe, les éléments suivants ont été soulevés :

- Les caractéristiques de base des sujets sont suffisamment détaillées. Les sujets à l'étude sont d'un âge médian de 69 ans, 66 % sont des hommes et 80 % ont un ECOG de 0 ou 1. En médiane, le nombre de traitements antérieurs reçus est de deux et 20 % des sujets ont eu une greffe au préalable.
- Le comparateur utilisé dans l'étude est le régime BR. Étant donné que la valeur thérapeutique de ce dernier n'a jamais été évaluée par l'INESSS et qu'il n'est pas reconnu par Santé Canada pour cet usage, une recension des écrits scientifiques portant sur ce traitement a été réalisée afin de l'apprécier (Vacirca 2014, Ohmachi 2013, Dang 2018, Arcari 2016, Hong 2018, Merchionne 2014,

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

Ionescu-Ittu 2019). À l'image d'autres traitements évalués pour la même indication, la preuve de l'efficacité et de l'innocuité du régime BR pour le traitement du LDGCB réfractaire ou récidivant repose sur plusieurs études dont la qualité est généralement faible et qui incluent dans leur majorité un petit nombre de sujets. Ces publications indiquent que le régime BR a une certaine activité pour le traitement du LDGCB réfractaire ou récidivant. La réponse varie dans ces études (réponses complètes de 15,3 % à 39,3 %), selon les populations et la façon dont elle était évaluée. Aucune étude ne compare ce régime à ceux qui sont utilisés au Québec. Le BR est peu utilisé dans la province pour le traitement du LDGCB et son usage est généralement privilégié à partir de la troisième intention, après l'approbation de comités de convenance locaux. Ainsi, ce comparateur est jugé peu pertinent.

Les résultats montrent une différence de pourcentage de réponses complètes entre les deux groupes de 22,5 % (IC95 % 2,6 à 40,2 %). Cette différence est jugée cliniquement significative. Toutefois, certaines limites rendent difficile l'appréciation de ce résultat. En effet, le nombre de sujets inclus dans l'étude est petit. Ce résultat est imprécis, puisque l'intervalle de confiance de la différence est large. Le résultat obtenu pour le bras comparateur (17,5 %) est en deçà du résultat attendu lors de la rédaction du protocole (réponse complète planifiée de 40 %). Finalement, on ne peut exclure que la différence observée soit en partie causée par une répartition aléatoire déficiente. Le rapport des risques instantanés (RRI) concernant la durée de la réponse croise la valeur nulle de 1; on ne peut donc pas observer de différence entre les deux groupes. Les résultats de survie sans progression et de survie globale, bien que prometteurs, sont considérés comme exploratoires et doivent être interprétés avec la plus grande prudence. Dans une analyse exploratoire de sous-groupe de la survie sans progression, les résultats semblaient être en faveur du traitement pola-BR indépendamment des caractéristiques initiales des patients.

Les analyses concernant l'innocuité sont descriptives. La majorité des sujets ont eu des toxicités de grade 3 ou 4 et elles étaient plus fréquentes dans le groupe pola-BR (85 % contre 67 %). Celles-ci étaient principalement la neutropénie (46,2 % contre 33,3 %), la thrombopénie (41 % contre 23,1 %), l'anémie (28,2 % contre 17,9 %) et la neutropénie fébrile (10,3 % et 12,8 %). Le risque de neutropénie était élevé, même si un facteur stimulant les colonies de granulocytes (g-csf) pouvait être utilisé en prophylaxie. Néanmoins, le risque de neutropénie fébrile n'était pas augmenté avec l'ajout de polatuzumab, ce qui est rassurant. Des neuropathies de grade 1 ou 2 ont été rapportées chez 43,6 % des sujets du groupe pola-BR et 7,7 % du groupe BR, et aucune de grade 3 ou 4 dans les deux groupes. Celles-ci apparaissent en médiane après 1,8 mois et 61,1 % des sujets ont une réversibilité complète de cette toxicité, parfois sans report de traitement ou modification de dose. Neuf sujets (pola-BR) et onze sujets (BR) sont décédés des suites d'une toxicité des traitements, et la cause la plus fréquente était une infection, en dépit des prophylaxies antivirales et antibactériennes prévues au protocole. De l'avis des experts consultés, l'innocuité de pola-BR est jugée acceptable et similaire au R-GemOx qu'ils privilégient comme traitement de deuxième intention.

Pont vers les thérapies cellulaires :

Très peu d'informations sont disponibles concernant l'effet du pola-BR comme pont vers une thérapie cellulaire. Dans les cohortes C et D de l'étude GO29365, un patient de chaque cohorte a reçu une allogreffe en consolidation après le traitement et aucun ne semble avoir reçu de thérapie cellulaire CAR-T. Des données de vie réelle rapportent que des patients ayant reçu pola-BR ont pu recevoir une thérapie cellulaire à la suite de celui-ci (Segman 2021, Dimou 2021). Toutefois, aucune information n'est disponible

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

quant au devenir de ces patients. L'effet de pola-BR comme pont vers une thérapie cellulaire demeure donc très peu documenté, bien que certains cliniciens consultés mentionnent avoir utilisé ce traitement dans ce contexte. De plus, les experts consultés n'ont pas exprimé d'inquiétude liée à cette utilisation, bien que certains auteurs rapportent qu'une utilisation prolongée de la bendamustine ou trop rapprochée de l'intervention pourrait avoir un effet négatif sur la qualité de la leucaphérèse (Jain 2019, Alahwal 2018).

Mise à jour des résultats des cohortes C et D

Une mise à jour des résultats avec un suivi médian de 42,9 mois a été présentée au dernier congrès de l'American Society of Hematology (ASH) (Sehn décembre 2020). Avec un suivi prolongé, la durée médiane de la réponse évaluée par le comité indépendant est de 10,9 mois dans le groupe pola-BR et de 10,2 mois dans le groupe BR (RRI 0,6 [IC95 % 0,3 à 1,4]). Pour la survie sans progression évaluée par le comité indépendant, les médianes sont similaires à celles de l'analyse antérieure, soit 9,2 et 3,7 mois (RRI 0,4 [IC95 % 0,2 à 0,7]). Il en est de même pour la survie médiane globale, qui est de 12,4 et 4,7 mois (RRI 0,4 [IC95 % 0,2 à 0,7]). Aucun nouveau signal quant à l'innocuité n'est rapporté.

Résultats des cohortes G et H

Les cohortes G et H de l'étude GO29365, pour lesquelles aucune comparaison avec d'autres cohortes n'était prévue, ont été mises sur pied après les cohortes C et D. Elles avaient pour objectif d'évaluer l'efficacité, la pharmacocinétique et l'innocuité de pola-BR avec la forme lyophilisée de polatuzumab védotine. Respectivement 42 et 64 sujets ont été inclus dans les cohortes G et H, et ont tous reçu le traitement pola-BR. À l'exception de critères élargis à des diagnostics autres que le LDGCB SAI, les autres critères d'inclusion, d'exclusion et l'évaluation de la réponse étaient identiques à ceux des cohortes C et D. On remarque des différences de caractéristiques de base des populations incluses entre ces deux cohortes et celles de la cohorte C, notamment en ce qui concerne l'âge, le genre, l'ECOG et la proportion de patients réfractaires au dernier traitement et à un anticorps monoclonal anti-CD20.

De ces résultats d'efficacité, après un suivi médian de 9,7 mois, il ressort une grande variabilité entre les cohortes G et H. De plus, des différences sont également notées entre ces derniers et ceux de la cohorte C. En effet, le pourcentage de réponses complètes dans les cohortes G et H est de 33,3 % (IC95 % 19,6 à 49,6) et ■ % (IC95 % ■). Lorsqu'évaluée par le comité indépendant, la durée médiane de réponse est de ■ mois (IC95 % ■) et ■ mois (IC95 % ■) et la survie médiane sans progression est de 5,5 mois (IC95 % 3,5 à 7,0) et ■ mois (IC95 % ■). Finalement, la survie médiane globale est de ■ mois (IC95 % ■) et ■ (IC95 % ■). Des différences mineures sont aussi notées quant à l'innocuité. En conclusion, ces résultats supplémentaires ajoutent à la grande incertitude déjà présente quant à l'efficacité attendue dans la population à traiter au Québec.

Comparaisons indirectes

Dans le contexte québécois actuel, les patients atteints d'un LDGCB réfractaire ou récidivant et qui sont inadmissibles à la greffe peuvent recevoir le R-GemOx ou d'autres régimes de polychimiothérapie en deuxième intention et différentes options en troisième intention. Aucune donnée comparative avec d'autres traitements que le BR n'est disponible. C'est pourquoi le fabricant a soumis deux comparaisons indirectes non publiées, qui ont été appréciées.

La première est une comparaison indirecte ajustée par appariement d'un score de propension. Elle vise à comparer l'efficacité relative de pola-BR et BR à différents traitements de référence utilisés en Alberta

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

entre 2004 et 2018 (base de données obtenues en contexte réel *Oncology Outcomes* de l'Alberta [BDCR O2]). Cette comparaison inclut des patients atteints d'un LDGCB récidivant ou réfractaire et qui sont considérés comme inadmissibles à une greffe de cellules souches ou qui ont récidivé après celle-ci. Les paramètres évalués étaient la survie globale et la survie sans progression. Parmi les limites relevées, il appert que :

- les données utilisées pour les groupes pola-BR et BR sont issues de l'étude GO29365, qui est de faible qualité méthodologique;
- les traitements reçus par les patients du groupe traitements de référence ne sont pas représentatifs des traitements généralement administrés au Québec dans la population ciblée;
- En raison de l'appariement, les patients de l'étude GO29365 ayant reçu trois traitements ou plus ont été exclus des analyses (■ % des patients potentiels), car aucun patient du registre albertain ne correspondait à cette situation. En plus de restreindre l'échantillon et de mener à une perte de puissance, les résultats de cette comparaison indirecte ne peuvent donc être extrapolés aux patients traités en troisième intention ou plus;
- certains facteurs pronostics importants, notamment l'ECOG, un antécédent de greffe ou la durée de la réponse au traitement antérieur, n'ont pu être ajustés par manque d'information sur ces derniers dans le groupe traitements de référence. Cela pourrait induire un biais si la distribution de ces caractéristiques différait de celle de l'étude GO29365;
- les résultats de l'étude GO29365, obtenus dans une population hétérogène, sont incertains.

La deuxième comparaison indirecte par appariement a pour but de comparer de façon indépendante le pola-BR au R-GemOx, à la pixantrone, au tisagenlecleucel et à l'acicabtagène ciloleucel. La plus pertinente pour la présente évaluation est la comparaison avec R-GemOx. En effet, la pixantrone n'est pas commercialisée au Canada et les experts consultés sont d'avis que le traitement pola-BR pourrait davantage déplacer les thérapies cellulaires plutôt que de les remplacer. La population incluse est l'ensemble des patients de la phase Ib et les cohortes C et G de l'étude GO29365. Les paramètres évalués sont la réponse complète et la survie globale, cette dernière n'ayant pu toutefois être évaluée pour la comparaison pola-BR/R-GemOx. Certaines limites de la première comparaison indirecte sont présentes également pour celle-ci. Tout comme dans la précédente, les données sources sont de faible qualité (étude GO29365, Mounier 2013) et l'exclusion des patients ayant reçu trois traitements ou plus restreint la cohorte initiale de patients. D'autres limites s'ajoutent à ces constats :

- cette comparaison indirecte est non ancrée;
- certaines différences ont été observées entre l'étude GO29365 et celle de Mounier, notamment la proportion de patients ayant été exposés au rituximab avant l'inclusion, le moment où l'évaluation du paramètre principal a été réalisée et la durée de suivi;
- après l'appariement pour les facteurs pronostiques et modificateurs de l'effet, la taille de l'échantillon initiale est considérablement réduite. En effet, la taille effective de l'échantillon de ■ ne correspond qu'à ■ % de la population initiale. Aussi la validité des résultats est-elle compromise.

Les limites invoquées restreignent la portée des résultats des deux comparaisons indirectes; ceux-ci sont trop incertains pour être retenus. Enfin, la comparaison du profil d'innocuité n'a pas fait l'objet de ces analyses.

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

Perspective du patient

L'INESSS a reçu une lettre de l'organisme Lymphome Canada, qui a mené deux sondages auprès de 114 patients atteints d'un LDGCB, dont la majorité sont canadiens. Parmi ceux-ci, sept patients ont reçu le traitement pola-BR. Les symptômes de la maladie les plus fréquemment rapportés par les répondants sont la fatigue et le manque d'énergie, le gonflement des ganglions lymphatiques, les sueurs abondantes, la perte de poids inexplicée, la perte d'appétit, les symptômes analogues à la grippe et la toux persistante. Les aspects de la maladie qui ont le plus affecté la qualité de vie des patients sont : la crainte de la récurrence, les pertes de mémoire, l'anxiété et les problèmes de concentration. La maladie altère en particulier la capacité de travailler, les obligations familiales, l'image de soi et les relations intimes. Les proches sont également touchés par les conséquences négatives de la maladie. Celle-ci a un impact financier sur les patients et leurs proches. Parmi les effets indésirables de la chimiothérapie en général, ceux qui affectent le plus les patients sont la fatigue, les nausées et les vomissements, le brouillard de la chimiothérapie et la perte de cheveux.

Parmi les patients qui ont reçu le traitement pola-BR, certains rapportent avoir eu une réponse complète ou une amélioration des symptômes avec ce traitement, alors que plusieurs autres traitements avaient échoué. Un patient rapporte avoir pu recevoir une thérapie cellulaire CAR-T après un traitement par pola-BR. Certains disent n'avoir eu aucun effet indésirable, alors que d'autres ont ressenti des effets légers. L'expérience de tous les patients traités par Pola-BR s'est avérée bonne ou même excellente. Ils ont mentionné être disposés à choisir de nouveau cette option thérapeutique, s'il le fallait.

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu une lettre d'un groupe d'hématologues québécois. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent de celle-ci ainsi que de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

L'avis des cliniciens est partagé quant à la place que ce médicament pourrait prendre dans le traitement de la maladie, ainsi que sur l'appréciation des données cliniques présentées.

Actuellement, en deuxième intention, le besoin de santé des patients est en grande partie comblé par des polychimiothérapies associées au rituximab. Certains considèrent que le pola-BR pourrait devenir une option supplémentaire de traitement chez des patients inadmissibles à la greffe, mais pouvant recevoir une chimiothérapie de sauvetage. Ce régime pourrait aussi être utilisé dans le cas où les différentes polychimiothérapies disponibles seraient contre-indiquées, par exemple chez les patients présentant des neuropathies résiduelles ou une fonction rénale inadéquate. D'autres cliniciens sont plutôt d'avis que les données disponibles ne permettent pas d'apprécier l'efficacité différentielle de pola-BR par rapport aux polychimiothérapies actuellement utilisées. Bien que ces dernières soient pauvrement documentées dans la littérature, l'expérience clinique de celles-ci est vaste. Ils considèrent donc que les données évaluées sont insuffisantes pour déterminer si le régime pola-BR pourrait combler le besoin de santé à ce stade de la maladie.

À partir de la troisième intention de traitement, les cliniciens considèrent que le besoin de santé est important. En effet, la survie médiane des patients atteints de LDGCB récidivant ou réfractaire à ce stade est généralement inférieure à six mois et associée à une mauvaise qualité de vie ainsi qu'à de fréquentes visites à l'hôpital. De surcroît, il n'y a pas de traitement standard et les traitements généralement utilisés

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

sont difficiles d'accès ou peu efficaces. Ils soulignent qu'en raison de l'agressivité de la maladie, plusieurs patients ne pourront recevoir plus de trois traitements au cours de leur maladie. Certains cliniciens sont donc d'avis que le régime pola-BR constitue une option de dernière chance. De plus, pour les patients n'ayant pas répondu à une chimiothérapie de sauvetage et qui ne peuvent recevoir de greffe, ou qui ont récidivé après celle-ci, le pola-BR pourrait être administré en remplacement d'autres chimiothérapies plus toxiques ou de traitements ne figurant pas sur les listes des médicaments, ou en pont vers un CAR-T. Bien que le tisagenlecleucel et l'axicabtagène ciloleucel soient inscrits sur la *Liste des médicaments – Établissements*, seulement 50 à 60 % des patients seraient admissibles à cette thérapie à visée curative. Ces cliniciens considèrent que les résultats de l'étude GO29365 sont prometteurs, que ce régime pourrait offrir l'espoir d'une réponse prolongée chez certains patients tout en ayant un profil d'innocuité acceptable. Ils jugent que les données d'efficacité et d'innocuité des options utilisées actuellement reposent sur des études de qualité méthodologique similaire à celle de l'étude GO29365, voire inférieure, car ces études sont majoritairement non contrôlées. Cependant, d'autres cliniciens sont plutôt d'avis que les données sont de trop faible qualité pour croire aux résultats observés et préfèrent attendre les résultats d'études en cours (POLARGO et POLARIX), pour mieux apprécier l'efficacité et l'innocuité et mieux circonscrire la place de ce médicament dans l'arsenal thérapeutique. Ils considèrent qu'une étude de phase III est nécessaire pour réduire l'incertitude de l'effet attendu et que le recrutement d'un plus grand nombre de sujets est possible, car le LDGCB réfractaire ou récidivant n'est pas une condition rare. Certains cliniciens mentionnent que d'autres traitements prometteurs sont en investigation et que l'intérêt pour la combinaison pola-BR pourrait être amoindri à moyen terme si ceux-ci venaient à être disponibles.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO pouvant exercer leur droit de vote sont majoritairement d'avis que la valeur thérapeutique du polatuzumab védotine n'est pas démontrée pour le traitement du lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) réfractaire ou récidivant chez les patients inadmissibles à une greffe.

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

Motifs de la position majoritaire

- Les données évaluées proviennent d'une étude de phase II, qui inclut un petit nombre de sujets et présente des limites méthodologiques significatives affectant la validité interne et rendant les résultats incertains.
- Le comparateur de l'étude, l'association bendamustine/rituximab (BR), est peu utilisé au Québec pour l'indication évaluée et les preuves de son efficacité comme celles de son innocuité pour le traitement du LDGCB sont faibles.
- En raison des incertitudes soulevées, la preuve est insuffisante pour démontrer les bénéfices cliniques de polatuzumab-BR (pola-BR) pour le traitement des patients atteints de LDGCB réfractaire ou récidivant. Il n'est pas possible d'apprécier l'efficacité de pola-BR à celle des polychimiothérapies associées au rituximab utilisées au Québec, car les résultats des comparaisons indirectes sont trop incertains pour être retenus.

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

- Le profil d'innocuité est acceptable et semble comparable à celui de certaines autres chimiothérapies de sauvetage, notamment R-GemOx (rituximab, gemcitabine/oxaliplatine).
- Aucune donnée de qualité de vie n'a pu être évaluée.
- Bien qu'un besoin de santé très important existe, particulièrement en troisième intention, les données analysées ne permettent pas de reconnaître que le pola-BR satisfait ce besoin.
- Des données supplémentaires provenant d'une étude de phase III, de bonne qualité méthodologique, sont nécessaires pour confirmer son efficacité et son innocuité comparatives dans ce contexte clinique, puisque cette condition n'est pas rare.

Motifs de la position minoritaire

- L'étude qui appuie l'usage de pola-BR est de faible qualité méthodologique, mais les traitements actuellement administrés reposent également sur des études de qualité méthodologique similaire.
- Les pourcentages de réponse complète dans les cohortes C, G et H sont cliniquement très intéressants et permettent de croire à l'efficacité du médicament. De surcroît, celle-ci a été évaluée par un comité indépendant, ce qui est rassurant.
- Le profil d'innocuité de pola-BR est acceptable.
- Ce traitement peut être considéré dans certains cas comme une option en pont vers une thérapie cellulaire, ce qui permet d'offrir un traitement à visée curative.
- À part quelques régimes de polychimiothérapie, la majorité des autres options de traitement ne sont pas inscrites sur les listes des médicaments et, par conséquent, l'accès diffère d'un établissement à un autre.
- Le besoin de santé à combler, particulièrement en troisième intention ou plus, est très grand et mal comblé par les traitements actuels. Le pola-BR pourrait offrir une option supplémentaire de traitement et certains patients pourraient bénéficier d'une rémission de longue durée, ce qui est souhaitable.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Alahwal H, Chapani P, Villa D, et coll.** Bendamustine adversely affects stem cell mobilization among patients with mantle cell lymphoma (MCL): a comparison of the BR vs R-CHOP eras in British Columbia (BC), Canada. *Blood* 2018;132(supplément 1):4556.
- **Arcari A, Chiappella A, Spina M, et coll.** Safety and efficacy of rituximab plus bendamustine in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma patients: an italian retrospective multicenter study. *Leukemia & Lymphoma* 2016.;7(8):1823-30.
- **Brenner DR, Weir HK, Demers AA, et coll.** Projected estimates of cancer in Canada in 2020. *CMAJ* 2020;192:E199-205.
- **Chaganti S, Illidge T, Barrington S, et coll.** Guidelines for the management of diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol* 2016;174(1):43-56.
- **Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et coll.** Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014;32(27):3059-68.
- **Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, et coll.** Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'études des lymphomes de l'adulte. *Blood* 2010;116(12):2040-5.
- **Dang NH, Ogura M, Castaigne S, et coll.** Randomized, phase 3 trial of inotuzumab ozogamicin plus rituximab versus chemotherapy plus rituximab for relapsed/refractory aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2018;182(4):583-6.

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

- **Dimou M, Papageorgiou SG, Stavroyianni N, et coll.** Real-life experience with the combination of polatuzumab vedotin, rituximab and bendamustine in aggressive B-cell lymphoma. Hematol Oncol 2021. doi : 10.1002/hon.2842. Publication avant impression.
- **European medicines agency.** EMA/CHMP/690748/2019 Assessment report – Polivy. Amsterdam :2019. Disponible à : [Polivy; INN-polatuzumab vedotin \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/fr/medicines/human/CTX/POLIVY)
- **Hong JY, Yoon DH, Suh C, et coll.** Bendamustine plus rituximab for relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma: a multicenter retrospective analysis. Ann Hematol 2018;97:1437-43.
- **Ionescu-Ittu R, Shang A, Velde NV, et coll.** Second-line rituximab-bendamustine versus rituximab-gemcitabine-oxaliplatin in diffuse large B-cell lymphoma in the real world. J Comp Eff Res 2019;8:1067-75.
- **Jain T, Bar M, Kansagra AJ, et coll.** Use of chimeric antigen receptor T cell therapy in clinical practice for relapsed/refractory aggressive B cell non-Hodgkin lymphoma: an expert panel opinion from the American Society for transplantation and cellular therapy. Biol Blood Marrow Transplant 2019;25(12):2305-21.
- **Merchionne F, Quintana G, Gaudio F, et coll.** Bendamustine plus rituximab for relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma: a retrospective analysis. Leukemia Res 2014;38:1446-50.
- **Mounier N, El-gnaoui T, Canoni D, et coll.** Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin in refractory/relapsed patients with diffuse large B-cell lymphoma who are not candidates for high-dose therapy. A phase II Lymphoma study association trial. Haematologica 2013;98(11):1726-31.
- **National Cancer Institute.** Surveillance, epidemiology, and end results program. Cancer stat facts: NHL – Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). [En ligne. Page consultée le 10 février 2021] <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/dlbcl.html>
- **Ohmachi K, Niitsu N, Uchida T, et coll.** Multicenter phase II study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. J Clin Oncol 2013;31(17):2103-9.
- **Santé Canada.** Polivy^{MC}. Section 2.7.3 - Summary of clinical efficacy. [En ligne. Page consultée le 10 février 2021] [Available information for POLIVY - Submission control number 232303 - Canada.ca](https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments/polivy/polivy-submission-control-number-232303.html)
- **Segman Y, Ribakovsky E, Avigdor A, et coll.** Outcome of relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma patients treated with polatuzumab vedotin-based therapy: real-life experience. Leukemia & Lymphoma 2021;62(1):118-24.
- **Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, et coll.** Polatuzumab vedotin in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. J Clin Oncol Janvier 2020;38:155-65.
- **Sehn LH, Mertzberg M, Opat S, et coll.** Polatuzumab and rituximab in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma : updated results of a phase Ib/II randomized study and preliminary results of a single-arm extension. Blood 2020;136(suppl 1): 17-8. Abrégé présenté à ASH décembre 2020.
- **Société canadienne du cancer.** Résumé du nombre projeté de cas de cancer et de décès par cancer au Québec (Qc) en 2020. [En ligne. Page consultée le 10 février 2021] https://www.cancer.ca/~media/cancer.ca/CW/cancer%20information/cancer%20101/Canadian%20cancer%20statistics%20supplementary%20information/2020/QC-specific-stats-2020_FR.pdf?la=fr-CA
- **Vacirca JL, Acs PI, Tabbara IA, et coll.** Bendamustine combined with rituximab for patients with relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. 2014; Ann Hematol;93:403-9.
- **Vaidya R et Witzig TE.** Prognostic factors for diffuse large B-cell lymphoma in the R(X)CHOP era. Ann Oncol 2014;25(11):2124-33.
- **Zawam H, Edesa W, Alrefai S, et coll.** Third line in relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma and aggressive non-Hodgkin lymphoma after 2nd line ESHAP or GEMOX. Research Oncol 2018;14(1):17-20.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

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