

## GAZYVA<sup>MC</sup> – Lymphome folliculaire

OCTOBRE 2017

**Marque de commerce :** Gazyva

**Dénomination commune :** Obinutuzumab

**Fabricant :** Roche

**Forme :** Solution pour perfusion intraveineuse

**Teneur :** 25 mg/ml (40 ml)

### Avis d'ajout d'une indication reconnue à la Liste Établissements – Médicament d'exception

---

#### RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'ajouter une indication reconnue à Gazyva<sup>MC</sup> sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du lymphome folliculaire réfractaire au rituximab, selon les indications reconnues proposées.

#### Indications reconnues

- ◆ en association avec la bendamustine, pour le traitement du lymphome folliculaire chez les personnes :
  - dont la maladie a progressé pendant ou au cours des 6 mois suivant un traitement à base de rituximab;  
et
  - n'ayant jamais reçu de bendamustine ou en ayant reçu il y a plus de 2 ans;  
et
  - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.

Le traitement doit être arrêté dès la progression de la maladie. Les autorisations sont données à raison d'une dose maximale de 1 000 mg aux jours 1, 8 et 15 du premier cycle de 28 jours, puis de 1 000 mg le premier jour de chaque cycle suivant de 28 jours, pour une durée maximale de traitement de 6 cycles.

- ◆ en monothérapie pour le traitement d'entretien des personnes atteintes d'un lymphome folliculaire ayant répondu à un traitement d'induction avec l'association obinutuzumab/bendamustine.

L'autorisation initiale est d'une durée maximale de 12 mois.

Lors de la demande pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie. L'autorisation est également d'une durée maximale de 12 mois.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).
---

Les autorisations sont données à raison d'une dose maximale de 1 000 mg tous les 2 mois, pour un traitement d'entretien d'une durée maximale de 2 ans.

### À l'intention du public

Gazyva<sup>MC</sup> est un médicament qui est notamment utilisé pour traiter le lymphome folliculaire, une des formes les plus fréquentes de lymphome non hodgkinien. C'est un cancer grave, qui progresse lentement. L'espérance de vie des patients peut atteindre plus de 10 ans. Des médicaments sont offerts lorsque des symptômes apparaissent ou que la maladie progresse. Ils visent tous à ralentir la progression de la maladie ou à améliorer le confort, car aucun ne permet de guérir.

Pour recevoir cette thérapie, les patients doivent présenter une maladie qui ne répond plus à un traitement renfermant du Rituxan<sup>MC</sup>. Actuellement, à ce stade de la maladie, les patients reçoivent une chimiothérapie intraveineuse.

L'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité de Gazyva<sup>MC</sup> combiné à Treanda<sup>MC</sup>, suivi de Gazyva<sup>MC</sup> seul, repose sur une étude de bonne qualité. Les résultats démontrent que cette association retarde de 11 à 15 mois la progression de la maladie ou le décès, par rapport à Treanda<sup>MC</sup>. La réponse tumorale, soit la régression du cancer, est semblable avec les deux traitements, mais elle dure plus longtemps avec l'association Gazyva<sup>MC</sup>/Treanda<sup>MC</sup>. De plus, l'association Gazyva<sup>MC</sup>/Treanda<sup>MC</sup> a une toxicité comparable à celle de Treanda<sup>MC</sup> et ne semble pas nuire à la qualité de vie des patients. Cette association représenterait une option additionnelle de traitement qui viendrait combler un besoin de santé chez certains patients dont la maladie ne répond plus à un traitement renfermant du Rituxan<sup>MC</sup>.

Le coût de traitement de Gazyva<sup>MC</sup> combiné à Treanda<sup>MC</sup>, suivi de Gazyva<sup>MC</sup> seul, est élevé. Cependant, compte tenu des bénéfices importants qu'il apporte, le rapport entre son coût et son efficacité (les effets réels sur la durée de vie et la qualité de vie) est acceptable, comparé à Treanda<sup>MC</sup>. Par ailleurs, l'INESSS estime que dans les trois prochaines années, Gazyva<sup>MC</sup> entraînerait des dépenses additionnelles d'environ 3 M\$ pour les établissements de santé.

## 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. En ce qui a trait aux autres critères prévus par la loi, les membres du CEPO ont été consultés à propos des hypothèses cliniques intégrées à l'analyse pharmacoéconomique, ainsi qu'au sujet des aspects éthiques et sociétaux, en vue d'une recommandation par le CSEMI.*

### DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'obinutuzumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant anti-CD20 qui a une activité antinéoplasique. Il cible l'antigène CD20 présent sur les précurseurs des lymphocytes B et les lymphocytes B matures. Après s'être lié à cet antigène, l'obinutuzumab entraîne la lyse

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

des lymphocytes B en activant les cellules effectrices immunitaires, les voies de signalisation intracellulaires de l'apoptose ou la cascade du complément.

Il est notamment indiqué, en association avec la bendamustine suivie par l'obinutuzumab en monothérapie, pour le traitement du lymphome folliculaire qui récidive après un schéma à base de rituximab ou qui est réfractaire à un tel schéma. Actuellement, l'obinutuzumab est inscrit à la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique, à certaines conditions.

Il s'agit de la première évaluation de Gazyva<sup>MC</sup> par l'INESSS pour le traitement du lymphome folliculaire. Le fabricant demande que Gazyva<sup>MC</sup> soit remboursé, en association avec une chimiothérapie, chez les patients atteints d'un lymphome folliculaire qui ont présenté une rechute après un traitement à base de rituximab ou qui sont réfractaires à un tel traitement. Toutefois, l'usage de l'obinutuzumab en association avec une chimiothérapie, autre que la bendamustine, n'a pas été approuvé par Santé Canada pour le traitement de cette condition. En conséquence, l'INESSS ne peut qu'évaluer l'usage approuvé par Santé Canada, soit en association avec la bendamustine.

## **VALEUR THÉRAPEUTIQUE**

### **Contexte de la maladie**

Au Québec, en 2016, il est estimé qu'environ 1 870 nouveaux cas de lymphome non hodgkinien (LNH) ont été diagnostiqués et que 670 personnes sont décédées des suites de cette maladie. Le lymphome folliculaire représente le deuxième type de LNH le plus fréquemment diagnostiqué et compte pour environ 20 % des cas. C'est un cancer grave, à progression lente et incurable. L'espérance de vie médiane varie généralement de 5 à 10 ans après le diagnostic. En présence d'une maladie asymptomatique, un suivi clinique est privilégié, tandis qu'en présence de symptômes ou d'une progression de la maladie, un traitement est amorcé. L'immunochimiothérapie constitue le traitement de première intention du lymphome folliculaire. Des traitements à base de rituximab sont utilisés, tels les protocoles R-CVP (cyclophosphamide/vincristine/prednisone) ou R-CHOP (cyclophosphamide/doxorubicine/vincristine/prednisone), suivis ou non d'un traitement d'entretien avec le rituximab. De plus, dans certains établissements de santé, le rituximab en association avec la bendamustine est administré. Son remboursement est justifié par la mesure de nécessité médicale particulière.

Les patients dont la maladie ne répond pas au traitement, progresse pendant la thérapie ou au cours des six mois qui la suivent, sont considérés comme étant réfractaires, tandis que ceux dont la maladie progresse plus tardivement (plus de six mois après la thérapie) sont considérés comme étant récidivants. Plus de 50 % des patients atteints d'un lymphome folliculaire verront leur maladie progresser ou décéderont dans les cinq ans suivant le traitement de première intention. Présentement, il n'existe aucun traitement de référence lorsque la maladie est réfractaire ou récidivante et ceux qui sont administrés sont à visée palliative, dans le but de maintenir ou d'améliorer la qualité de vie et de prolonger la survie. Les options thérapeutiques disponibles pour les patients atteints d'un LNH réfractaire au rituximab sont les protocoles CVP, CHOP et FC (fludarabine/cyclophosphamide) et la bendamustine. Chez les patients en rechute, la réadministration d'une immunochimiothérapie incluant le rituximab peut être envisagée. Finalement, notons que plusieurs médicaments utilisés ne sont pas homologués par Santé Canada pour traiter cette condition. De plus, la bendamustine n'est pas inscrite sur la *Liste des médicaments – Établissements*, mais elle est utilisée en pratique.

<p>Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).</p>
--

## **Analyse des données**

Parmi les publications analysées, l'étude GADOLIN (Sehn 2016), complétée par l'abrégé de publication de Cheson (2016) et l'analyse de qualité de vie de Cheson (2017), est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude GADOLIN est un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire et sans insu. Elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité d'une thérapie d'induction avec l'association obinutuzumab/bendamustine suivie d'un traitement d'entretien avec l'obinutuzumab (ci-après association O/B-O) à celles d'une thérapie avec la bendamustine administrée en monothérapie. Elle a été réalisée chez 396 adultes atteints d'un LNH indolent (LNHi) réfractaire au rituximab administré seul ou avec une chimiothérapie. Plus précisément, les sujets étaient atteints d'un lymphome folliculaire de grades 1 à 3a selon la classification de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), d'un lymphome de la zone marginale, d'un lymphome à petits lymphocytes ou d'une macroglobulinémie de Waldenström. Les sujets présentaient au moins une lésion mesurable supérieure à 1,5 cm, un indice fonctionnel selon l'ECOG de 2 ou moins et une espérance de vie estimée à environ cinq ans. Ceux ayant reçu la bendamustine dans les deux ans précédant le début du premier cycle de traitement étaient exclus. La répartition aléatoire a été effectuée selon un ratio 1:1 et par stratification selon le sous-type de LNHi, le type de maladie réfractaire au rituximab, le nombre de thérapies antérieures et la région géographique.

Chez les patients appelés à recevoir l'association obinutuzumab/bendamustine, l'obinutuzumab était administré par voie intraveineuse à raison d'une dose de 1 000 mg aux jours 1, 8 et 15 du premier cycle de 28 jours, puis à raison d'une dose de 1 000 mg au jour 1 des cycles subséquents. La bendamustine était administrée par voie intraveineuse à raison d'une dose quotidienne de 90 mg/m<sup>2</sup> aux jours 1 et 2 de chaque cycle de 28 jours. Chez les sujets recevant la bendamustine en monothérapie, celle-ci était administrée à raison d'une dose de 120 mg/m<sup>2</sup> aux jours 1 et 2 de chaque cycle de 28 jours. Six cycles de traitement pouvaient être administrés au maximum. En l'absence de progression de la maladie suivant le traitement d'induction, les patients du groupe obinutuzumab/bendamustine pouvaient recevoir un traitement d'entretien avec l'obinutuzumab. Ce dernier était administré à raison d'une dose de 1 000 mg tous les deux mois jusqu'à la progression de la maladie ou deux ans. Les sujets recevant la bendamustine ne pouvaient pas recevoir l'association obinutuzumab/bendamustine à la progression de la maladie.

L'objectif d'évaluation principal est la survie médiane sans progression évaluée par un comité indépendant. À la troisième analyse intermédiaire, le comité indépendant a recommandé l'arrêt de l'étude, car la supériorité a été démontrée pour la survie sans progression. Ainsi, les patients du groupe bendamustine ont pu recevoir l'obinutuzumab. Les principaux résultats obtenus sur la population en intention de traiter de la troisième analyse, après un suivi médian de 21,9 mois (groupe O/B-O) et de 20,3 mois (groupe bendamustine), sont présentés dans le tableau suivant.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).
---

## Principaux résultats d'efficacité de l'étude GADOLIN (Sehn 2016)

Paramètre d'efficacité <sup>a</sup>	O/B-O (n = 194)	Bendamustine (n = 202)	RRl <sup>b</sup> , différence <sup>c</sup> ou valeur p
<b>POPULATION GLOBALE</b>			
Survie médiane sans progression évaluée par un comité indépendant	Non atteinte	14,9 mois	0,55 (0,40 à 0,74) <sup>b</sup> p = 0,0001
Survie médiane sans progression évaluée par les investigateurs	29,2 mois	14,0 mois	0,52 (0,39 à 0,70) <sup>b</sup> p < 0,0001
Réponse tumorale objective au cours des 12 mois suivant l'amorce du traitement <sup>d,e</sup>	79 %	77 %	2,00 (-6,56 à 10,55) <sup>c</sup> p = 0,74
Réponse complète au cours des 12 mois suivant l'amorce du traitement <sup>d,f</sup>	17 %	17 %	-0,59 (-8,33 à 7,15) <sup>c</sup> p = 0,99
Durée médiane de la réponse <sup>d</sup>	Non atteinte	13,2 mois	0,42 (0,29 à 0,61) <sup>b</sup>
Survie médiane globale	Non atteinte	Non atteinte	0,82 (0,52 à 1,30) <sup>b</sup>
Survie médiane sans événement	26,8 mois	13,7 mois	0,57 (0,43 à 0,76) <sup>b</sup>
<b>PATIENTS ATTEINTS D'UN LYMPHOME FOLLICULAIRE (n = 155 et n = 166, respectivement)</b>			
Survie médiane sans progression évaluée par un comité indépendant	Non atteinte <sup>g</sup>	13,8 mois <sup>g</sup>	0,49 (0,35 à 0,68) <sup>b</sup> p < 0,0001 <sup>g</sup>
Survie médiane sans progression évaluée par les investigateurs	29,2 mois <sup>g</sup>	13,7 mois <sup>g</sup>	0,48 (0,35 à 0,67) <sup>b,g</sup>

O/B-O : association obinutuzumab/bendamustine suivie de l'obinutuzumab en monothérapie.

a Après un suivi médian de 21,9 mois dans le groupe O/B-O et de 20,3 mois dans le groupe bendamustine.

b Rapport des risques instantanés et IC95 %.

c Différence entre les traitements, exprimée en pourcentage et IC95 %.

d Résultat d'évaluation par le comité indépendant.

e Pourcentage de patients ayant une réponse complète ou partielle déterminée selon les critères d'évaluation révisés pour le lymphome non hodgkinien (Cheson 2007).

f Pourcentage de patients ayant une réponse complète déterminée selon les critères d'évaluation révisés pour le lymphome non hodgkinien (Cheson 2007).

g Données tirées de la monographie de produit de Gazyva<sup>MC</sup> (décembre 2016).

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

- Cette étude est d'un niveau de preuve élevé et est jugée de bonne qualité méthodologique, malgré une limite à la validité interne. En effet, l'essai n'a pas été réalisé à l'insu des sujets et des investigateurs, ce qui pourrait introduire un biais favorisant l'association O/B-O au niveau des paramètres d'évaluation subjectifs. Toutefois, les réponses au traitement ont été évaluées par un comité indépendant, selon des critères reconnus (Cheson 2007), ce qui atténue les biais potentiels.
- Elle inclut un nombre important de sujets, la répartition aléatoire a été réalisée adéquatement, une stratification a été effectuée selon des éléments jugés pertinents, les sujets sont bien répartis entre les groupes et aucun d'entre eux n'a été perdu de vue lors du suivi.
- Les caractéristiques initiales des patients sont généralement bien détaillées. Ceux-ci ont un âge médian de 63 ans et sont atteints majoritairement d'un lymphome folliculaire (81 %). Plus de la moitié des sujets (56 %) ont reçu au moins deux traitements antérieurs pour le LNHi.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- La population étudiée représente bien celle qui serait traitée au Québec pour un lymphome folliculaire réfractaire au rituximab. La définition d'une maladie réfractaire au rituximab concorde avec celle utilisée en pratique québécoise.
- Aucun patient ayant eu une récurrence de la maladie plus de six mois après un traitement à base de rituximab n'est inclus.
- Le traitement comparateur choisi, la bendamustine, a fait l'objet d'un avis de refus d'inscription pour des motifs thérapeutiques pour le traitement du LNHi réfractaire ou récidivant (INESSS 2013). Cependant, en raison de l'absence de traitement standard reconnu pour le lymphome folliculaire réfractaire au rituximab, la comparaison avec la bendamustine est jugée acceptable pour évaluer l'efficacité relative de l'association O/B-O. En effet, il s'agit d'une option qui peut être administrée au Québec par le biais de la mesure de nécessité médicale particulière.
- L'objectif d'évaluation principal, la survie médiane sans progression évaluée par un comité indépendant, est jugé pertinent.

Les résultats obtenus lors de la troisième analyse montrent la supériorité de l'association O/B-O sur la survie sans progression. L'évaluation menée par les investigateurs est concordante avec celle du comité indépendant. En effet, l'analyse démontre que l'association O/B-O prolonge la survie médiane sans progression d'au moins 15,2 mois comparativement à la bendamustine chez l'ensemble des patients. L'ampleur du gain est jugée cliniquement importante. Toutefois, le fait que les courbes de survie sans progression se séparent à partir du sixième mois, soit après le traitement d'induction, entraîne une incertitude quant à l'interprétation du rapport des risques instantanés (RRI). En effet, l'hypothèse de proportionnalité des risques n'est pas satisfaite.

Par ailleurs, un pourcentage semblable de patients dans les deux groupes a obtenu une réponse tumorale objective au cours des 12 mois suivant l'amorce du traitement. Toutefois, la durée médiane de la réponse et la survie médiane sans événement sont en faveur de l'association O/B-O. Pour ce qui est de la survie globale, les médianes ne sont pas atteintes. Des données à plus long terme sont nécessaires pour bien évaluer ce paramètre.

Chez les patients atteints d'un lymphome folliculaire, les résultats provenant d'une analyse de sous-groupes présélectionnée montrent un bénéfice sur la survie sans progression en faveur de l'association O/B-O (gain d'au moins 15,5 mois). Toutefois, il n'était pas prévu dans le devis de l'étude d'apprécier la différence entre les groupes en raison d'une puissance statistique insuffisante. Néanmoins, ce sous-groupe représente la grande majorité de la population atteinte d'un LNHi étudiée. Bien que la faible puissance statistique limite aussi la portée des conclusions au regard des autres analyses de sous-groupes, les résultats montrent que l'effet favorable de l'association O/B-O sur la survie sans progression est observé dans la grande majorité d'entre eux.

Des effets indésirables de tous grades ont été observés chez 98 % des patients dans chacun des groupes. Le pourcentage d'effets indésirables de grade 3 ou plus est semblable dans les deux groupes (68 % contre 62 %) : les plus fréquemment observés sont la neutropénie (33 % contre 26 %), la thrombocytopénie (11 % contre 16 %), l'anémie (8 % contre 10 %) et les réactions lors de la perfusion (11 % contre 6 %). Des effets indésirables sérieux ont été rapportés chez 38 % contre 33 % des sujets recevant l'association O/B-O et la bendamustine, respectivement. On note la neutropénie fébrile (4 % contre 3 %), les réactions lors de la

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

perfusion (4 % contre 2 %) et la pneumonie (3 % contre 5 %). Des décès liés aux effets indésirables ont été constatés chez 6 % des sujets de chacun des groupes. La fréquence des abandons en raison des effets indésirables est légèrement inférieure dans le groupe recevant l'association O/B-O (11 % contre 16 %). De l'avis des experts, la toxicité de l'association O/B-O est importante, mais elle apparaît relativement semblable à celle de la bendamustine.

Une mise à jour de l'étude GADOLIN a été présentée lors du congrès de l'American Society of Hematology (ASH) en 2016 (Cheson). L'abrégé présente, entre autres, les données d'efficacité et d'innocuité obtenues après un suivi médian de 31,8 mois (analyse *a posteriori* non présélectée). Il en ressort notamment que :

- La survie médiane sans progression évaluée par les investigateurs est de 25,8 mois chez les patients du groupe O/B-O et de 14,1 mois chez ceux du groupe bendamustine pour un RRI de 0,57 (IC95 % : 0,44 à 0,73).
- Les médianes de survie globale ne sont pas atteintes. Le RRI est de 0,67 (0,47 à 0,96).
- Les résultats de survie médiane sans progression provenant de l'analyse de sous-groupes chez les patients atteints d'un lymphome folliculaire apparaissent en faveur de l'association O/B-O (25,3 mois contre 14,0 mois pour un RRI de 0,52 [0,39 à 0,69]).
- Les résultats de survie médiane globale provenant de l'analyse de sous-groupes chez les patients atteints d'un lymphome folliculaire apparaissent en faveur de l'association O/B-O (non estimable contre 53,9 mois pour un RRI de 0,58 [0,39 à 0,86]).

Bien que l'interprétation des RRI soit empreinte d'incertitudes, les résultats abondent dans le même sens que ceux observés après environ 20 mois de suivi médian et montrent que l'efficacité du traitement se maintient et que le profil d'innocuité de l'association O/B-O demeure similaire à plus long terme.

Des données de qualité de vie sont également issues de l'étude GADOLIN (Cheson 2017). Le questionnaire utilisé, soit le *Functional Assessment of Cancer Treatment-Lymphoma* (FACT-Lym), est reconnu et validé. Celui-ci est composé des sous-échelles FACT-G et FACT-Lym *lymphoma-specific* (LYMPS) spécifiques à la maladie et aux symptômes, respectivement. La proportion de patients ayant complété le questionnaire est relativement élevée et semblable dans les deux groupes. Globalement, il en ressort qu'il y a peu de changement de la qualité de vie des patients en cours de traitement dans les deux groupes et entre eux, par rapport aux scores initiaux. Toutefois, le temps médian écoulé avant la détérioration des symptômes (réduction  $\geq 6$  points du score FACT-Lym *trial outcome index* [TOI]) est plus long avec l'association O/B-O (8 mois contre 4,6 mois; RRI de 0,74 [0,56 à 0,98]). Par contre, aucune différence n'est rapportée sur ce paramètre (7,8 mois contre 5,6 mois; RRI de 0,83 [0,60 à 1,13]) chez le sous-groupe de patients atteints d'un lymphome folliculaire. L'INESSS est d'avis que les données disponibles laissent présager que l'association O/B-O ne nuit pas à la qualité de vie des patients et qu'elle pourrait possiblement améliorer les symptômes associés à la maladie, comparativement à la bendamustine. Ces résultats sont toutefois à interpréter avec prudence, en raison notamment de l'absence d'insu.

### Besoin de santé

Actuellement, en première intention de traitement du lymphome folliculaire, les protocoles R-CVP ou R-CHOP, suivis ou non d'un traitement d'entretien avec le rituximab, ainsi que l'association bendamustine/rituximab peuvent être administrés aux patients. Lorsque la maladie récidive plus de six mois après la fin du traitement, des chimiothérapies à base de rituximab

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

peuvent être administrées. Les patients dont la maladie est réfractaire au rituximab ont quant à eux peu d'options thérapeutiques. L'efficacité des chimiothérapies est limitée et leur profil de toxicité est important. Ainsi, le besoin de santé chez ces populations est important. L'association O/B-O constituerait une option additionnelle de traitement. Les bénéfices cliniques observés avec son usage pourraient combler un besoin de santé chez certains patients atteints d'un lymphome folliculaire réfractaire, notamment aux protocoles R-CVP et R-CHOP administrés en première intention ou en traitement de sauvetage, ou au rituximab administré en entretien. Il est à noter qu'en concordance avec l'étude GADOLIN, il ne serait pas recommandé d'exposer à l'association O/B-O les patients ayant reçu la bendamustine dans les deux années précédentes. Par ailleurs, l'absence de donnée probante chez les patients atteints d'un lymphome folliculaire récidivant plus de 6 mois après un traitement à base de rituximab fait qu'il n'est pas possible de conclure sur le potentiel qu'a ce traitement à répondre au besoin de santé.

### **Délibération sur la valeur thérapeutique**

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que l'association O/B-O satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement du lymphome folliculaire réfractaire au rituximab.

#### **Motifs de la position unanime**

- Un gain de survie sans progression de 11,7 mois à 15,2 mois en faveur de l'association O/B-O a été observé par rapport à la bendamustine chez l'ensemble de la population atteinte d'un LNHi réfractaire à un traitement à base de rituximab, ce qui est jugé cliniquement important. Les patients atteints d'un lymphome folliculaire représentent la grande majorité de la population étudiée.
- Une proportion semblable de patients traités avec l'association O/B-O et la bendamustine obtiennent une réponse tumorale objective, mais la durée de la réponse est en faveur de l'association O/B-O.
- La toxicité de l'association O/B-O est importante, mais elle apparaît relativement semblable à celle de la bendamustine.
- Bien que certaines incertitudes persistent, les données de qualité de vie évaluées laissent présager que l'usage de l'association O/B-O ne nuit pas à la qualité de vie des patients et pourrait améliorer les symptômes associés à la maladie, comparativement à la bendamustine.
- L'association O/B-O constituerait une option additionnelle de traitement qui pourrait combler un besoin de santé important chez certains patients réfractaires.
- Il n'existe aucune donnée comparative avec cette thérapie chez les personnes atteintes d'un lymphome folliculaire récidivant plus de 6 mois après un traitement à base de rituximab.

### **JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ**

Le prix soumis d'une fiole contenant 1 000 mg d'obinutuzumab est de 5 275,50 \$. Le coût de traitement pour 6 cycles de 28 jours est de 42 207 \$. À ce coût s'ajoute celui de la bendamustine (26 250 \$). Le coût de traitement total, y compris le traitement d'entretien d'une durée maximale de 2 ans, est de 131 760 \$. Il est supérieur à celui des chimiothérapies (54 \$ à 45 000 \$). Ces coûts sont calculés pour une personne d'une surface corporelle de 1,73 m<sup>2</sup> et les pertes en médicament sont considérées selon leur durée de stabilité.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a pour objectif d'estimer les ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels de l'association O/B-O, comparativement, entre autres, à la bendamustine, pour le traitement du lymphome folliculaire récidivant ou réfractaire au rituximab. Cette analyse :

- se base sur un modèle de Markov à trois états de santé : survie sans progression (avec ou sans traitement), maladie évolutive (avec ou sans traitement) et décès;
- porte sur un horizon temporel de 25 ans, représentant un horizon à vie pour la quasi-totalité des patients;
- repose principalement sur des données d'efficacité et d'innocuité non publiées de l'étude GADOLIN (suivi médian d'environ 25 mois);
- inclut des valeurs d'utilité estimées à partir des données de qualité de vie obtenues au questionnaire *EuroQol Group 5-Dimensions* (EQ-5D), tirées de la publication de Wild (2006);
- est réalisée selon une perspective sociétale dans laquelle sont considérés les coûts directs des médicaments et de leur administration, de la prémédication, du suivi clinique, des soins de soutien, des traitements subséquents ainsi que ceux de la prise en charge des effets indésirables. À ces coûts s'ajoutent ceux indirects, de perte de productivité.

En complément, une analyse comparant l'association O/B-O à un ensemble de chimiothérapies (CHOP, fludarabine, CVP, FC, gemcitabine) est soumise. Cette comparaison n'est pas retenue par l'INESSS en raison de l'absence de données cliniques comparatives entre ces traitements et de l'impossibilité de tirer des conclusions valides, du fait de ses nombreuses limites méthodologiques, de la comparaison indirecte non publiée fournie.

<p>Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).</p>
--

**Ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels de l'association obinutuzumab/bendamustine, suivie de l'obinutuzumab en monothérapie, comparativement à la bendamustine pour le traitement du lymphome folliculaire réfractaire au rituximab**

		O/B-O	Bendamustine	Résultat différentiel
<b>FABRICANT (HORIZON TEMPOREL DE 25 ANS ET PERSPECTIVE SOCIÉTALE)<sup>a</sup></b>				
Année de vie par patient				
QALY par patient <sup>b</sup>				
Coût total par patient		\$	\$	\$
Ratio coût-efficacité différentiel				\$/AVG
Ratio coût-utilité différentiel				\$/QALY gagné
Analyses de sensibilité	Déterministes	\$/QALY gagné à \$/QALY gagné		
	Probabilistes	La probabilité est de : % que le ratio soit inférieur à 50 000 \$/QALY gagné et de % qu'il soit inférieur à 100 000 \$/QALY gagné.		
<b>INESSS (HORIZON TEMPOREL DE 15 ANS ET PERSPECTIVE SOCIÉTALE)</b>				
Année de vie par patient		6,26	4,83	1,43
QALY par patient		4,31	3,23	1,08
Coût total par patient <sup>b</sup>		86 448 \$	20 050 \$	66 399 \$
Ratio coût-efficacité différentiel				46 277 \$/AVG
Ratio coût-utilité différentiel				61 231 \$/QALY gagné <sup>d</sup>
Analyses de sensibilité	Déterministes	49 565 \$/QALY gagné <sup>e</sup> à 89 234 \$/QALY gagné <sup>f</sup>		
	Probabilistes	La probabilité est de : 4 % que le ratio soit inférieur à 50 000 \$/QALY gagné et de 94 % qu'il soit inférieur à 100 000 \$/QALY gagné.		
Autres indicateurs pharmacoéconomiques		4 277 \$ par mois additionnel de survie sans progression Ratio différentiel selon une réduction de prix de l'obinutuzumab de : 10 % : 55 266 \$ \$/QALY gagné 20 % : 49 302 \$ \$/QALY gagné 30 % : 43 338 \$ \$/QALY gagné		

AVG : année de vie gagnée; O/B-O : association obinutuzumab/bendamustine suivie de l'obinutuzumab en monothérapie; QALY : année de vie pondérée par la qualité.

a Résultats spécifiques au traitement du lymphome folliculaire récidivant ou réfractaire au rituximab.

b Ces valeurs ont été arrondies.

d Le ratio coût-utilité différentiel selon la perspective d'un ministère de la santé est de 69 047 \$/QALY gagné.

e Ratio différentiel estimé en retenant un horizon temporel de 20 ans.

f Ratio différentiel estimé en retenant un horizon temporel de 10 ans et une extrapolation plus conservatrice de la survie globale des traitements comparés.

Dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. L'INESSS s'est interrogé sur certains éléments clés susceptibles d'affecter l'estimation des ratios différentiels, notamment :

- Horizon temporel : Considérant le suivi médian des sujets de l'étude GADOLIN et la survie médiane globale non atteinte dans le groupe O/B-O, l'horizon temporel de 25 ans est jugé trop long. Bien qu'un horizon temporel plus court réduise la capacité du modèle à capter l'ensemble des bénéfices cliniques différentiels et des coûts de la comparaison, l'INESSS est d'avis que l'incertitude générée par une extrapolation des données cliniques affecte négativement la confiance envers les résultats qu'il obtient. Considérant ce qui précède, il juge qu'un horizon temporel de 15 ans constitue un compromis acceptable. Les ratios estimés s'en trouvent affectés à la hausse.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- Productivité différentielle : L'absence de progression de la maladie permettrait aux patients de demeurer plus longtemps dans la population active et sur le marché de l'emploi à temps complet. Cette supposition se traduit par un avantage considérable en faveur de l'association O/B-O. L'INESSS adhère à certaines des hypothèses émises par le fabricant, mais estime cet avantage déraisonnable, car il ne s'appuie pas sur des données valides. Dans ses analyses, il retient une différence de productivité plus faible et les ratios estimés s'en trouvent affectés à la hausse.
- Données d'efficacité et d'innocuité : Les données de prolongation de l'étude GADOLIN (suivi médian de 31,8 mois) ont été intégrées à l'analyse pharmacoéconomique. Leur considération réduit à la fois l'incertitude entourant l'extrapolation des données de survie à long terme et les ratios estimés.

La modification de ces éléments affecte à la hausse les ratios estimés par le fabricant, mais ceux-ci demeurent acceptables. Ce même constat s'applique aux ratios obtenus en retenant une perspective d'un ministère de la santé.

La comparaison retenue comporte une limite importante : elle évalue l'efficacité de l'association O/B-O par rapport à la bendamustine, thérapie dont l'efficacité n'a jamais été évaluée par l'INESSS. Par ailleurs, à ce stade de la maladie, il est supposé que la bendamustine représente environ 25 % de l'ensemble des traitements administrés aux patients. De fait, l'efficacité de l'association O/B-O par rapport aux autres traitements (75 %) n'est pas connue.

#### Autres indicateurs pharmacoéconomiques

L'INESSS a considéré d'autres indicateurs pharmacoéconomiques afin de mettre en perspective l'efficacité du traitement. Ces autres indicateurs reposent sur différentes variables cliniques ou économiques et permettent d'apprécier dans son ensemble le rapport différentiel entre le coût et l'efficacité de l'association O/B-O, comparativement à la bendamustine. Malgré les limites de telles comparaisons, l'INESSS estime ces ratios acceptables.

#### **Conclusion sur les aspects économique et pharmacoéconomique**

Selon l'INESSS, le ratio coût-efficacité différentiel de l'association O/B-O, comparativement à la bendamustine, pour le traitement du lymphome folliculaire réfractaire au rituximab est de 46 277 \$ par année de vie gagnée. Pour sa part, le ratio coût-utilité différentiel est de 61 231 \$/QALY gagné. Ces ratios sont jugés acceptables par l'INESSS. Des analyses de sensibilité déterministes ont été effectuées et elles ont généré des ratios variant de 49 565 \$/QALY gagné à 89 234 \$/QALY gagné. Les autres indicateurs pharmacoéconomiques qui ont été considérés pour apprécier l'efficacité de l'association O/B-O sont aussi acceptables. Pour l'ensemble de ces raisons, l'INESSS considère qu'elle satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique.

#### **CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)**

##### **Analyse d'impact budgétaire**

Le fabricant présente une analyse d'impact budgétaire pour le remboursement de l'obinutuzumab associé à une chimiothérapie, suivi de l'obinutuzumab en monothérapie pour le traitement du lymphome folliculaire récidivant ou réfractaire au rituximab. Elle repose sur des

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).



**Impact budgétaire de l'ajout d'une indication reconnue à Gazyva<sup>MC</sup> sur la Liste des médicaments – Établissements pour le traitement du lymphome folliculaire réfractaire au rituximab**

		An 1	An 2	An 3	Total	
<b>IMPACT BRUT</b>						
Fabricant <sup>a</sup>	Établissements	█ \$	█ \$	█ \$	█ \$	
	Nombre de personnes	█	█	█	█	
INESSS	Établissements	770 337 \$	1 189 318 \$	1 469 332 \$	3 428 987 \$	
	Nombre de personnes	12	23	34	49 <sup>b</sup>	
<b>IMPACT NET</b>						
Fabricant <sup>a</sup>	Établissements	█ \$	█ \$	█ \$	█ \$	
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles				█ \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés				█ \$
INESSS	Établissements	640 044 \$	1 057 446 \$	1 326 640 \$	3 024 130 \$	
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles <sup>c</sup>				2 228 561 \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés <sup>d</sup>				6 708 800 \$

- a Les estimations prennent en compte l'ajout d'une indication reconnue à l'obinutuzumab pour le traitement du lymphome folliculaire récidivant ou réfractaire au rituximab.
- b Le nombre total de personnes est basé sur l'hypothèse que certains patients poursuivent leur traitement d'une année à l'autre.
- c Les estimations prennent en compte un nombre plus faible de personnes avec une maladie réfractaire nécessitant l'administration d'un traitement subséquent.
- d Les estimations prennent en compte un nombre plus élevé de personnes avec une maladie réfractaire nécessitant l'administration d'un traitement subséquent, calculé à partir des cinq dernières années, ainsi qu'un nombre plus élevé de personnes pouvant être exposées à la bendamustine.

L'INESSS considère que la majorité des hypothèses émises par le fabricant sont réalistes. Toutefois, seul l'impact budgétaire relatif à l'ajout d'une indication reconnue pour le traitement du lymphome folliculaire réfractaire au rituximab est considéré. De fait, les patients dont la maladie est récidivante sont exclus. Les hypothèses modifiées sont notamment les suivantes.

- Traitement d'association avec l'obinutuzumab : L'INESSS considère dans son analyse que la bendamustine constitue le seul traitement qui peut être associé à l'obinutuzumab. En conséquence, en raison de l'administration antérieure de la bendamustine, il est supposé qu'une proportion importante de patients ne devrait pas y être exposée avant au moins deux ans. Cette modification diminue de façon importante les coûts estimés. L'incertitude entourant ce paramètre a fait l'objet d'analyse de sensibilité.
- Coût de traitement par patient : Ce coût est estimé à partir de la survie sans progression médiane de l'étude GADOLIN. Celui-ci est jugé surestimé, car il considère que près de █ % des patients se verraient recevoir le traitement total. Un coût inférieur est retenu par l'INESSS, celui-ci étant basé sur les résultats de l'analyse pharmacoéconomique, correspondant à 69 979 \$ par patient. Cette modification diminue les coûts estimés.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels de 3 M\$ pourraient s'ajouter au budget des établissements durant les trois premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue à l'obinutuzumab. Ces estimations se basent sur l'hypothèse que 49 patients seraient traités au cours de ces années.

### Perspective du patient

Les éléments mentionnés dans la perspective du patient proviennent des lettres reçues des patients et d'une association de patients au cours de l'évaluation.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Les personnes atteintes d'un lymphome folliculaire réfractaire au rituximab sont confrontées à un pronostic sombre à court ou moyen terme, tant pour leur qualité de vie que pour leur espérance de vie. La maladie entraîne notamment de la fatigue, une perte d'appétit, de la fièvre, des sueurs nocturnes, de la douleur et des infections fréquentes. Ces symptômes gênent les patients de façon plus ou moins importante dans l'exécution de leurs activités quotidiennes. La plupart des personnes atteintes mentionnent aussi que les incertitudes quant à l'avenir et à l'accessibilité à de nouveaux médicaments engendrent fréquemment peur, stress, anxiété, problèmes de concentration et dépression, sans compter les répercussions sur leur vie familiale. Les chimiothérapies disponibles actuellement ont une efficacité limitée et un profil de toxicité important. Les patients témoignent donc de la nécessité d'avoir accès à de nouveaux traitements efficaces et sécuritaires. Dans ce contexte, l'accès à une thérapie qui retarde de façon significative la progression de la maladie ou le décès est jugé très important. De plus, certains patients sont prêts à tolérer les effets indésirables d'une thérapie si celle-ci stabilise la maladie, prolonge la survie et améliore la symptomatologie, ce qui leur donne l'espoir d'une meilleure qualité de vie. Ainsi, l'association O/B-O répond à un besoin thérapeutique recherché par les patients.

### **Perspective du clinicien**

Le lymphome folliculaire est une maladie indolente. Les traitements sont amorcés lorsque la maladie progresse ou que des symptômes apparaissent. Ils consistent principalement en diverses chimiothérapies combinées au rituximab. Leur efficacité est limitée et leur profil de toxicité est important. Ainsi, lorsque la maladie progresse pendant ou au cours des 6 mois suivant l'administration d'un traitement à base de rituximab, il n'y a pas de traitement de référence. Des chimiothérapies sans rituximab sont administrées. La bendamustine constitue l'une de ces options, mais elle n'est pas inscrite sur la *Liste des médicaments – Établissements*. L'obinutuzumab, autre anticorps anti-CD20, possède un mode d'action légèrement distinct de celui du rituximab. Son usage en association avec la bendamustine constituerait une option thérapeutique additionnelle. Les données d'efficacité et d'innocuité de ce produit proviennent d'une étude d'un niveau de preuve élevé. L'ampleur du bénéfice observé sur la survie sans progression (11,7 mois à 15,2 mois) est considérée comme importante. De plus, l'obinutuzumab ne semble pas entraîner des effets indésirables additionnels à ceux de la bendamustine, et ces derniers peuvent être pris en charge. Finalement, la qualité de vie des patients ne semble pas se détériorer avec cette thérapie et elle pourrait même s'améliorer. Il est déploré par certains cliniciens que seules des données probantes concernant l'obinutuzumab en association avec la bendamustine soient disponibles et que Santé Canada ait approuvé exclusivement cette combinaison quand, en pratique, certains patients bénéficieraient de son association avec une autre chimiothérapie en raison de l'usage antérieur de la bendamustine.

L'absence de remboursement d'un médicament dont la valeur thérapeutique est reconnue place les cliniciens dans une position difficile des points de vue juridique, éthique et déontologique. L'évolution de ces concepts conduit en effet à conclure que le respect des principes du consentement éclairé oblige le médecin à divulguer à son patient les diverses options de traitement appropriées. Les médecins estiment qu'ils ne satisferaient pas les exigences d'un consentement éclairé s'ils ne dévoilaient pas l'existence d'une option qui n'est pas inscrite à la *Liste des médicaments – Établissements*. Le médecin doit donc exposer les motifs de la décision ministérielle. Les cliniciens sont également conscients des problèmes d'allocation des

<p>Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).</p>
--

ressources. Ils témoignent d'une grande préoccupation quant au fardeau financier que l'ajout d'une indication à ce médicament à la liste imposerait aux établissements de santé.

### **Perspective du citoyen**

Actuellement, l'analyse de la perspective citoyenne est difficile à mener, car il n'existe pas d'écrits scientifiques ou éthiques propres à chaque médicament. Il faut donc aborder les évaluations en opérant une remontée vers des thèmes plus généraux, par exemple : un allongement modeste de la vie à un coût potentiellement très élevé, l'attitude souhaitable devant des données de qualité modeste quand nous savons pertinemment qu'il serait illusoire d'espérer la publication de données de meilleure qualité, la difficulté de comparer le traitement des maladies chroniques avec celui des maladies aiguës.

Mais encore faudrait-il clarifier le sens même de l'exercice. Qu'entend-on exactement par « perspective citoyenne »? Il nous semble que ce concept devient plus clair lorsqu'on le met en parallèle avec la « perspective patient ». Celle-ci vise à donner voix aux patients et à leurs proches, à permettre la prise en compte d'éléments expérientiels qui ne peuvent être saisis par les sources classiques. Elle favorise également la prise en compte de connaissances d'un type autre que scientifique. Bien que le citoyen ait fait l'expérience de la maladie, il adopte une perspective plus distanciée, mais toujours empathique. La perspective citoyenne exige de considérer la santé parmi un ensemble de biens fondamentaux que l'État doit promouvoir. Le regard citoyen est d'une ampleur plus grande que celui du contribuable; ce dernier se préoccupe de l'impact de la fiscalité, alors que le premier se préoccupe du bien de l'ensemble des citoyens et des arbitrages nécessaires pour la réalisation des biens fondamentaux que sont la santé, l'éducation, le développement durable, la culture, etc. La préoccupation de l'équité domine le regard citoyen, qui est enfin particulièrement attentif aux mesures rendant possible le débat démocratique : participation des concernés, diffusion de l'information, régulation des conflits d'intérêts. Ajoutons un élément paradoxal : le regard citoyen perçoit la diversité des conceptions du monde, des valeurs et des représentations de la vie bonne. Il favorise un vivre-ensemble qui assume la diversité.

C'est dans cette perspective que l'INESSS a pris en considération des éléments issus d'une recension ciblée des écrits sur le concept de justice distributive, de même que sur différents éléments issus d'une analyse ciblée des médias et des médias sociaux face aux traitements en oncologie ainsi qu'à la question de l'accès aux soins de santé. Il s'agit d'une démarche préliminaire qui doit être abordée de façon critique et en tenant compte de ses limites méthodologiques. La perspective citoyenne n'est pas le simple reflet des valeurs et jugements ambiants. Bien que l'exercice soit périlleux, faute de pouvoir réunir des citoyens et de mettre en place les conditions idéales d'une délibération en termes de représentation et d'information, ce point de vue doit être construit de façon critique en imaginant quel serait le point de vue d'un citoyen soucieux du bien commun, indépendant et informé.

Le Québec s'est doté d'un système public de soins de santé, car la santé est considérée comme une valeur importante. De plus, les Québécois adhèrent à un idéal de solidarité qui les motive à assumer collectivement les risques liés à la santé. Le citoyen adhère à l'objectif d'un « accès équitable et raisonnable aux soins de santé » que le législateur a inscrit dans la législation. Cependant, cet « accès raisonnable » exige la prise en compte des ressources disponibles, il y va de la pérennité du système. Les coûts d'opportunité sont des paramètres incontournables. Par ailleurs, l'« équitable » impose, en outre, la recherche de la juste

<p>Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).</p>
--

proportion des ressources en fonction de la morbidité et de la mortalité associées à des problèmes de santé.

L'INESSS estime qu'il est crucial, lorsqu'il évalue l'opportunité d'inscrire un médicament dans la perspective du citoyen, d'apprécier le coût d'opportunité d'une nouvelle stratégie thérapeutique et le bienfait clinique qu'il peut procurer; et de mettre en évidence les renoncements que tout choix implique, donc les gains en santé qui pourraient être atteints avec la même somme dans d'autres maladies. Il ne lui appartient pas de procéder à l'analyse pour d'autres domaines; néanmoins, l'INESSS, en valorisant la perspective citoyenne, met en évidence le fait que le décideur public ne peut échapper à l'exercice risqué, mais inévitable de pondérer le gain en santé obtenu avec une nouvelle thérapie à ce qui pourrait être créé dans d'autres situations. La transparence des processus, des informations, des jugements quant à la qualité et la disponibilité de l'information pavent la voie au respect de décisions reposant souvent sur des données comportant de nombreuses incertitudes et qui doivent pourtant servir à trancher dans les domaines les plus sensibles : la vie, la mort, la souffrance.

L'INESSS est d'avis qu'aux yeux d'un citoyen, il serait raisonnable de convenir que l'association O/B-O représente une option thérapeutique qui peut être jugée importante, puisqu'elle permet d'améliorer la survie sans progression, comparativement à la bendamustine, chez certains patients atteints d'un lymphome folliculaire réfractaire au rituximab. De plus, ce traitement pourrait même améliorer leur qualité de vie par rapport la bendamustine.

#### **Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi**

Les membres du CSEMI sont unanimement d'avis qu'il est raisonnable d'ajouter une indication reconnue à Gazyva<sup>MC</sup> sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du lymphome folliculaire réfractaire au rituximab.

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

#### **Motifs de la position unanime**

- L'association O/B-O retarde la progression de la maladie de 11,7 mois à 15,2 mois comparativement à la bendamustine, ce qui est jugé cliniquement important.
- Une proportion semblable de patients traités avec l'association O/B-O et la bendamustine obtiennent une réponse tumorale objective, mais la durée de la réponse est en faveur de l'association O/B-O.
- La toxicité de cette thérapie est importante, mais elle apparaît relativement semblable à celle de la bendamustine.
- Les données de qualité de vie évaluées laissent présager que l'usage de l'association O/B-O ne nuit pas à la qualité de vie des patients et pourrait améliorer les symptômes associés à la maladie, comparativement à la bendamustine.
- L'association O/B-O constituerait une option additionnelle de traitement qui pourrait combler un besoin de santé important chez certains patients réfractaires au rituximab.
- Le coût de traitement avec l'association O/B-O est élevé. Cependant, avec un ratio coût-utilité différentiel de 61 231 \$/QALY gagné selon une perspective sociétale ou de 69 047 \$/QALY gagné selon une perspective d'un ministère de la santé, le

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

rapport entre le coût et l'efficacité de cette association comparativement à la bendamustine est jugé acceptable. Son efficacité par rapport à l'ensemble des chimiothérapies administrées à ce stade de la maladie n'est toutefois pas connue.

- L'usage de l'association O/B-O pour cette indication engendrerait un impact budgétaire d'environ 3 M\$ sur trois ans sur le budget des établissements.

#### PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et coll.** Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:579-86.
- **Cheson BD, Trask PC, Gribben JG, et coll.** Health-related quality of life and symptoms in patients with rituximab-refractory indolent non-hodgkin lymphoma treated in the phase III GADOLIN study with obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine alone. *Ann Hematol* 2017; 96(2):253-9.
- **Cheson BD, Trneny M, Bouabdallah K, et coll.** Obinutuzumab plus bendamustine followed by obinutuzumab maintenance prolongs overall survival compared with bendamustine alone in patients with rituximab-refractory indolent non-hodgkin lymphoma: Updated results of the GADOLIN Study. *Blood* 2016; 128:615 [En ligne. Page consultée le 24 avril 2017] : <http://www.bloodjournal.org/content/128/22/615>.
- **HoffMann-La Roche Limitée.** Monographie de produit de Gazyva<sup>MC</sup>, Mississauga; décembre 2016. [En ligne. Page consultée le 8 mai 2017] : [http://www.rochecanada.com/content/dam/roche\\_canada/fr\\_CA/documents/Research/ClinicalTrialsForms/Products/ConsumerInformation/MonographsandPublicAdvisories/Gazyva/Gazyva\\_PM\\_F.pdf](http://www.rochecanada.com/content/dam/roche_canada/fr_CA/documents/Research/ClinicalTrialsForms/Products/ConsumerInformation/MonographsandPublicAdvisories/Gazyva/Gazyva_PM_F.pdf)
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Treanda<sup>MC</sup> – Lymphome non hodgkinien indolent. Québec, Qc : INESSS;2013. Disponible à : [http://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Juin\\_2013/Treanda\\_LNHi\\_2013\\_06\\_CAV.pdf](http://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juin_2013/Treanda_LNHi_2013_06_CAV.pdf)
- **Sehn LH, Chua N, Mayer J, et coll.** Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(8):1081-93.
- **Wild D, Walker M, Pettengell R et coll.** PCN62 Utility elicitation in patients with follicular lymphoma. *Value in Health* 2006; 9(6):A294.

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

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).