

GAZYVA^{MC} – Lymphome folliculaire

Avis transmis au ministre en septembre 2018

Marque de commerce : Gazyva

Dénomination commune : Obinutuzumab

Fabricant : Roche

Forme : Solution pour perfusion intraveineuse

Teneur : 25 mg/ml (40 ml)

Refus d'inscription

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 de ne pas ajouter une indication reconnue à Gazyva^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement de première intention du lymphome folliculaire.

À l'intention du public

Gazyva^{MC} est un médicament utilisé pour traiter le lymphome folliculaire, une des formes les plus fréquentes de lymphome non hodgkinien. Bien que ce cancer ait des conséquences graves, il progresse lentement. Un patient atteint de ce cancer peut avoir une espérance de vie de plus de 10 ans. Des médicaments sont offerts lorsque des symptômes apparaissent. Actuellement, les patients reçoivent Rituxan^{MC} en association avec une chimiothérapie. Ce traitement, tout comme Gazyva^{MC}, vise à ralentir la progression de la maladie ou à améliorer le confort, sans toutefois permettre de guérir ce cancer.

L'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité de Gazyva^{MC} associé à une chimiothérapie repose sur une étude de bonne qualité. Les résultats démontrent que cette association retarde légèrement la progression de la maladie par rapport à Rituxan^{MC} combiné à une chimiothérapie. La réponse tumorale, soit la régression du cancer, est semblable entre les deux traitements. L'association Gazyva^{MC}/chimiothérapie a des effets indésirables plus importants que l'association Rituxan^{MC}/chimiothérapie. Gazyva^{MC}/chimiothérapie est donc peu efficace et plus toxique. Cette association représenterait une option additionnelle de traitement.

Le coût de traitement de Gazyva^{MC} est élevé. Le rapport entre son coût et son efficacité (les effets réels sur la durée de vie et la qualité de vie) est quant à lui très élevé, compte tenu de ses faibles bénéfices pour le patient par rapport aux options actuellement disponibles. Par ailleurs, l'INESSS estime qu'au cours des trois prochaines années, le remboursement de Gazyva^{MC} pour cette maladie entraînerait des dépenses additionnelles d'environ 22,3 M\$ pour les établissements de santé.

L'INESSS est conscient de l'importance pour les patients, et leurs proches, de contrôler la maladie et de conserver une bonne qualité de vie, le plus longtemps possible. Dans un contexte de ressources limitées, il doit formuler des recommandations pour que ces ressources soient investies de façon

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).

responsable dans l'ensemble du système de santé. Puisque le coût de Gazyva^{MC} est très élevé par rapport aux bienfaits démontrés et compte tenu de sa toxicité importante, l'INESSS recommande au ministre de ne pas l'inscrire.

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 dans 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 des lymphocytes B de plusieurs façons, soit en activant les cellules effectrices immunitaires, les voies de signalisation intracellulaires de l'apoptose ou la cascade du complément. L'obinutuzumab est indiqué en association avec une chimiothérapie, suivi d'une administration en monothérapie chez les patients ayant obtenu une réponse, pour le traitement des patients atteints d'un lymphome folliculaire de grade II (tumeur volumineuse plus grande que 7 cm), III ou IV n'ayant jamais été traités. Il s'agit de la première évaluation de Gazyva^{MC} par l'INESSS pour cette indication.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Au Québec, en 2017, il est estimé qu'environ 1 880 nouveaux cas de lymphome non hodgkinien (LNH) ont été diagnostiqués et que 680 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 22 % des cas. C'est un cancer grave, indolent 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. Actuellement, les protocoles R/CVP (rituximab en association avec cyclophosphamide/vincristine/prednisone) ou R/CHOP (rituximab en association avec cyclophosphamide/doxorubicine/vincristine/prednisone) ainsi que le R/benda (rituximab en association avec bendamustine) sont des traitements administrés aux patients. Un traitement d'entretien au rituximab est habituellement administré à la suite d'une induction avec le R/CHOP ou le R/CVP, mais pas nécessairement après R/benda.

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).

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude GALLIUM (Marcus 2017, Hiddemann 2018 et Davies 2017) est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude GALLIUM est un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire et sans insu. Elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association obinutuzumab/chimiothérapie suivie de l'obinutuzumab en monothérapie en traitement d'entretien (G/chimio+G) à celles de l'association rituximab/chimiothérapie suivie du rituximab en monothérapie en traitement d'entretien (R/chimio+R). Elle a été réalisée chez 1 202 adultes atteints d'un lymphome folliculaire jamais traité, de stade II (tumeur volumineuse égale ou plus grande que 7 cm), III ou IV. Ces patients devaient avoir un indice fonctionnel selon l'ECOG de 0 à 2. Les sujets ont été répartis pour recevoir l'un des deux traitements suivants :

- l'obinutuzumab par voie intraveineuse à raison d'une dose de 1 000 mg aux jours 1, 8 et 15 du premier cycle, puis au jour 1 des cycles subséquents;
- le rituximab par voie intraveineuse à raison d'une dose de 375 mg/m² au jour 1 de chaque cycle.

Pour le traitement d'induction, l'obinutuzumab et le rituximab étaient associés à une chimiothérapie, soit la bendamustine, le CHOP ou le CVP; il était d'une durée de six à huit cycles, selon le schéma de chimiothérapie. Les patients ayant obtenu une réponse complète ou partielle à la fin du traitement d'induction ont reçu comme traitement d'entretien en monothérapie une dose de 1 000 mg d'obinutuzumab ou de 375 mg/m² de rituximab, tous les deux mois pendant deux ans ou jusqu'à ce qu'il y ait une progression de la maladie. La stratification a été effectuée selon le schéma de chimiothérapie reçu, le *follicular lymphoma international prognostic index* (FLIPI) et la région géographique.

Le paramètre d'évaluation principal est la survie sans progression évaluée par les investigateurs. Trois analyses intermédiaires étaient prévues au protocole. Les deux premières analyses visaient à évaluer la futilité. La troisième analyse a été réalisée lorsque 66 % du nombre d'événements témoignant de la progression ou du décès a été observé. Le risque d'erreur de type 1 (alpha) a été établi à 0,012. Si la supériorité était démontrée pour la survie sans progression, cette analyse intermédiaire devenait l'analyse primaire. Certains paramètres secondaires ont été évalués selon une méthode séquentielle hiérarchique. Les principaux résultats obtenus chez la population en intention de traiter après un suivi médian de 34,5 mois 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).

Les principaux résultats d'efficacité de l'étude GALLIUM (Marcus 2017 et Hiddemann 2018)

Paramètre d'efficacité (suivi médian de 34,5 mois)	G/chimio+G (n = 601)	R/chimio+R (n = 601)	RRI (IC95 %), différence ou valeur p
Survie sans progression selon les investigateurs ^{a,b}	83,2 %	76,0 %	0,66 (0,51 à 0,85) ^c p = 0,001
Survie sans progression selon le comité indépendant ^{a,b}	84,5 %	79,2 %	0,71 (0,54 à 0,93) ^c p = 0,01
Taux de réponse tumorale complète suivant le traitement d'induction ^{d,e}	19,5 %	23,8 %	-4,3 % (-9,1 à 0,4) ^f p = 0,07
Taux de réponse tumorale objective suivant le traitement d'induction ^{d,g}	88,5 %	86,9 %	1,6 % (-2,1 à 5,5) ^{f,h}
Pourcentage de patients ayant commencé une thérapie de deuxième intention	13,3 %	18,5 %	0,68 (0,51 à 0,91) ^{c,i}
Survie globale ^{b,j}	94,2 %	92,3 %	0,75 (0,49 à 1,17) ^{c,h}

G/chimio+G : Association obinutuzumab/chimiothérapie suivie de l'obinutuzumab en monothérapie; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; R/chimio+R : Association rituximab/chimiothérapie suivie de rituximab en monothérapie.

a Pourcentage de patients n'ayant pas eu de progression de la maladie, de rechute ou qui ne sont pas décédés durant la période de suivi médiane.

b La médiane de ce paramètre n'est pas atteinte dans les deux groupes.

c Rapport des risques instantanés et intervalle de confiance à 95 %.

d Paramètre selon une évaluation par tomодensitométrie.

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

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

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

h En raison de la méthode séquentielle hiérarchique, l'analyse statistique de ce paramètre est exploratoire.

i L'analyse statistique de ce paramètre est exploratoire.

j Pourcentage de patients qui ne sont pas décédés.

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.
- Dans un contexte de devis ouvert, l'évaluation du paramètre principal par un comité indépendant aurait été souhaitable. Toutefois, pour pallier cette limite, une analyse de la survie sans progression évaluée par le comité indépendant a aussi été effectuée.
- Elle inclut un nombre important de sujets, la répartition aléatoire a été réalisée adéquatement, une stratification a été effectuée selon des éléments jugés pertinents et les sujets sont bien répartis entre les groupes.
- Les caractéristiques initiales des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci ont un âge médian de 59 ans et 53,2 % sont des femmes. La plupart des patients avaient un lymphome folliculaire de stade III ou IV, bien que des patients de stade II pouvaient être inclus. La majorité avait un FLIPI de risque intermédiaire à élevé et un indice de performance selon ECOG de 0 ou 1. Plus de la moitié des patients ont reçu la bendamustine comme chimiothérapie. La population étudiée représente somme toute celle qui serait traitée au Québec à ce stade de la maladie.
- Les traitements comparateurs choisis, soit le rituximab en association avec le CHOP, le CVP ou la bendamustine, sont jugés adéquats puisqu'il s'agit de thérapies utilisées en pratique clinique. Les posologies du R/chimio+R utilisées dans l'étude GALLIUM reflètent la pratique au Québec.

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).

Toutefois, l'utilisation d'un traitement d'entretien à la suite de R-benda n'est pas une pratique habituelle, du moins, pour certains centres hospitaliers.

- L'évaluation de la réponse a été effectuée avec la tomодensitométrie. Or, il y a un risque de sous-estimer le taux de réponses complètes avec cette méthode. Une évaluation avec la tomographie par émission de positrons (TEP) permettrait de différencier les masses résiduelles des tissus cicatriciels ou fibrotiques.

Les résultats obtenus lors de l'analyse primaire démontrent que le G/chimio+G diminue le risque de progression, de rechute ou de décès de 34 % comparativement au R/chimio+R, chez les patients atteints d'un lymphome folliculaire en première intention de traitement. Le taux estimé de survie sans progression à trois ans selon les investigateurs est de 80 % dans le groupe G/chimio+G, contre 73,3 % dans celui du R/chimio+R. La différence entre les deux groupes est toutefois jugée modeste. L'évaluation menée par le comité indépendant est concordante avec celle des investigateurs. L'ampleur de l'effet du traitement sur la survie sans progression a été jugée globalement uniforme lors de l'analyse de sous-groupes, en faveur de G/chimio+G sur le R/chimio+R, et ce, bien que le sous-groupe de patients présentant un FLIPI de faible risque ait un estimé du rapport des risques instantanés supérieur à 1; un manque de puissance statistique pourrait expliquer ce résultat. Il est à noter que la survie médiane sans progression n'est pas atteinte, ce qui est attendu en présence d'une maladie indolente. Le taux de réponse tumorale objective selon la tomодensitométrie avec G/chimio+G ne se différencie pas de celui du R/chimio+R. Une réponse partielle est plus fréquemment observée. Par ailleurs, le taux de réponse complète était plus important dans le groupe R/chimio+R que dans le groupe G/chimio+G. La différence entre ces deux résultats n'est toutefois pas statistiquement significative. Pour ce qui est de la survie globale, les données sont immatures. Un paramètre jugé cliniquement intéressant est le pourcentage de patients ayant commencé une thérapie de deuxième intention. Bien qu'il soit de nature exploratoire, ce résultat montre qu'il y a moins de patients qui ont commencé un nouveau traitement pour le lymphome dans le groupe G/chimio+G.

En ce qui a trait au profil d'innocuité du G/chimio+G et du R/chimio+R, les effets indésirables les plus communs dans les deux groupes sont les réactions liées à la perfusion, les nausées et la neutropénie. Les effets indésirables graves ainsi que ceux de grade 3 ou plus sont plus fréquemment observés avec le G/chimio+G. Pendant le traitement d'induction, le pourcentage de patients qui ont interrompu leur traitement en raison d'effets indésirables est plus important avec l'obinutuzumab (43,7 %) qu'avec le rituximab (37,9 %). Les effets indésirables de grade 3 ou plus les plus fréquents durant cette période sont la neutropénie (37,1 % contre 34 %), la leucopénie (7,7 % contre 8 %) et les réactions liées à la perfusion (6,6 % contre 3,5 %). Pendant le traitement d'entretien, la neutropénie est l'effet indésirable de grade 3 ou plus le plus commun (16,4 % contre 10,7 %). Quant aux effets indésirables selon les chimiothérapies reçues, les neutropénies sont plus fréquentes durant les traitements d'induction et d'entretien avec le CHOP, tandis que les secondes néoplasies et les infections sont plus communes durant le traitement d'entretien et la période de suivi avec la bendamustine.

Une mise à jour de l'étude GALLIUM a été effectuée après un suivi supplémentaire de 6,6 mois. La survie médiane sans progression et la survie médiane globale n'ont toujours pas été atteintes, dans aucun des groupes. Contrairement à l'analyse primaire, le taux de réponse complète évaluée avec la TEP est présenté. Le pourcentage obtenu est de 62,3 % dans le groupe G/chimio+G et de 56,7 % dans celui de R/chimio+R; la différence entre ces deux résultats n'est toutefois pas statistiquement significative. Les

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).

autres résultats d'efficacité et d'innocuité corroborent ceux de l'analyse primaire. Une analyse selon les schémas de chimiothérapie utilisés a aussi été effectuée. Toutefois, l'étude n'avait pas la puissance statistique nécessaire pour détecter une différence entre les chimiothérapies. Les données actuelles ne permettent donc pas de déterminer si une chimiothérapie est plus efficace qu'une autre.

Les données de qualité de vie (Davies) sont issues des questionnaires *Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma* (FACT-Lym) et *EuroQol Five-Dimension Questionnaire, 3-level version* (EQ-5D-3L). Le nombre de patients ayant rempli les questionnaires était généralement semblable dans les deux groupes de traitement, à chaque évaluation. Les résultats ne montrent pas un avantage de G/chimio+G par rapport au R/chimio+R pour ce qui est de la qualité de vie des patients. Ces résultats sont toutefois à interpréter avec prudence, en raison notamment du devis ouvert de l'étude GALLIUM.

Besoin de santé

Les traitements actuels en première intention du lymphome folliculaire sont les protocoles R/CVP+R, R/CHOP+R ainsi que R/benda. Les objectifs de l'ajout d'un nouveau traitement à l'arsenal thérapeutique en première intention sont l'obtention d'une amélioration de la survie à long terme et d'une rémission durable, ainsi qu'une absence d'effets indésirables significatifs, favorisant ainsi une meilleure qualité de vie des patients. À la lumière des résultats de l'étude GALLIUM, le G/chimio+G ne répond pas à ces objectifs. Compte tenu du fait que des traitements efficaces sont disponibles en première intention, le G/chimio+G constituerait tout au plus une option additionnelle dans l'arsenal thérapeutique.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO qui se sont prévalus de leur droit de vote sont majoritairement d'avis que l'obinutuzumab, en association avec une chimiothérapie, satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de première intention du lymphome folliculaire.

Motifs de la position majoritaire

- Les résultats de l'étude GALLIUM montrent une réduction du risque de progression, de rechute et de décès avec G/chimio+G par rapport au R/chimio+R. De plus, G/chimio+G retarderait l'utilisation d'un traitement subséquent pour le lymphome.
- Bien que modeste, il existe un bénéfice clinique en faveur de G/chimio+G.
- La toxicité de G/chimio+G est importante en comparaison de celle du R/chimio+R, mais les effets indésirables surviennent surtout en début de traitement et peuvent être pris en charge.
- Le G/chimio+G constitue une option additionnelle de traitement pour les patients atteints d'un lymphome folliculaire non traités auparavant.

Motifs de la position minoritaire

- Les résultats de la survie sans progression sont peu cliniquement significatifs. De plus, les deux traitements ne se distinguent pas en ce qui a trait au taux de réponse objective et à la survie globale. Les bénéfices cliniques sont donc jugés modestes.
- Le profil de toxicité de G/chimio+G est jugé défavorable comparativement à celui du R/chimio+R.
- La balance entre les bénéfices et les risques associés à l'usage de G/chimio+G comparativement au R/chimio+R n'est pas perçue comme favorable.

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).

- En raison des traitements efficaces disponibles en première intention, de son bénéfice clinique modeste et de sa toxicité défavorable, l'association G/chimio+G ne comble pas de besoin de santé.

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 les cycles d'induction, en ajout à une chimiothérapie, varie de 53 498 \$ à 65 559 \$, tandis qu'il est de 63 306 \$ pour les cycles d'entretien (12 cycles). Le coût de traitement total avec cette thérapie, qui varie de 116 804 \$ à 128 865 \$, est supérieur à celui du R/chimio+R (59 533 \$ à 76 266 \$). Ces coûts sont calculés pour une personne d'une surface corporelle de 1,73 m².

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 G/chimio+G, comparativement au R/chimio+R, pour le traitement de première intention du lymphome folliculaire. Cette analyse :

- se base sur un modèle de Markov à quatre états de santé : survie sans progression (sous traitement ou sans traitement), maladie évolutive précoce, maladie évolutive tardive et décès;
- porte sur un horizon temporel de 40 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 la mise à jour de l'étude GALLIUM. Les données de la mise à jour de l'étude PRIMA (Salles 2013) sont également retenues, pour l'estimation de la survie globale des régimes comparés;
- inclut des valeurs d'utilité estimées à partir des données de qualité de vie tirées de l'étude GALLIUM, obtenues au questionnaire EQ-5D-3L;
- 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, soit de perte de productivité.

Le ratio coût-utilité incrémental de cette analyse s'établit à ■■■ \$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY). Ce résultat est obtenu en supposant un bénéfice de survie globale en faveur de G/chimio+G d'environ ■■■ mois. Selon les analyses de sensibilité déterministes effectuées, ce ratio pourrait varier de ■■■ \$/QALY gagné à ■■■ \$/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 50 000 \$/QALY gagné et 100 000 \$/QALY gagné est de ■■■ % et ■■■ %, respectivement.

De l'analyse soumise par le fabricant, l'INESSS a relevé des éléments susceptibles d'affecter grandement l'estimation du ratio coût-utilité incrémental. La modification suivante occulte toutefois les autres :

- Survie globale : Un bénéfice en faveur de G/chimio+G est supposé par le fabricant; il repose entre autres sur une relation entre le délai avant la progression de la maladie et le risque de décès. Selon l'INESSS, cette approche est hautement incertaine et les données immatures de survie globale de l'étude GALLIUM ne permettent pas de corroborer ce bénéfice. De plus, la survie sans progression ne semble pas être un bon facteur prédictif de la survie globale pour cette population de patients (Salles 2017, Lee 2011, Zhu 2017). De fait, l'INESSS juge qu'une démonstration est nécessaire pour soutenir cet avantage présumé à G/chimio+G et c'est pourquoi il suppose, dans son analyse, qu'il n'y a aucun bénéfice de survie globale.

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).

D'autres modifications ont également été apportées à l'analyse :

- Surface corporelle moyenne : Une surface de 1,86 m² est supposée par le fabricant. Par convention, l'INESSS retient plutôt une surface corporelle de 1,73 m².
- Coûts indirects : Reposant notamment sur les données de Statistique Canada, une proportion moins importante de patients occupant un emploi est supposée, celle-ci étant réduite d'environ 30 %. De plus, en raison du caractère indolent de la maladie, l'INESSS présume que, par rapport à l'hypothèse avancée par le fabricant, une proportion deux fois plus importante de patients seraient en mesure de maintenir leur emploi à la progression de la maladie.
- Durée d'administration du rituximab : Conforme à la pratique clinique actuelle, une durée de 90 minutes au lieu de 240 minutes est retenue pour son administration en entretien.
- Traitements subséquents : Les proportions d'usage des thérapies subséquentes ont été revues, à la fois pour les patients présentant une récurrence précoce de leur maladie et pour ceux avec une récurrence tardive. Cette révision s'harmonise avec les traitements reçus antérieurement, inscrits à la *Liste des médicaments - Établissements* et utilisés en pratique clinique.
- Survie sans progression : En raison de l'absence d'insu de l'étude GALLIUM, la mesure de ce point d'aboutissement par le comité indépendant est plutôt retenue.
- Durée de l'effet du traitement sur la réduction du risque de progression ou de décès : Il est présumé par le fabricant que la durée de l'effet de G/chimio+G par rapport au R/chimio+R se maintient sur une période de 9 ans. Les données probantes disponibles ne permettent pas de confirmer cette hypothèse, ni de l'infirmer. Une durée plus courte de 5 ans est donc explorée en analyse de sensibilité.

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).

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant G/chimio+G au R/chimio+R pour le traitement de première intention du lymphome folliculaire (INESSS)

Perspective sociétale	Δ AVG	Δ QALY	Δ Coût (\$)	RCUI (\$/QALY gagné)
FABRICANT				
INESSS				
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES ^a				
1. Survie globale	0,00	0,03	27 123	938 011
2. Surface corporelle moyenne	0,96	0,81	34 124	42 146
3. Coûts indirects	0,96	0,81	36 437	45 002
4. Durée d'administration du rituximab	0,96	0,81	35 843	44 269
5. Traitements subséquents	0,96	0,81	36 520	45 106
6. Survie sans progression	0,93	0,79	31 962	40 653
7. Durée de l'effet du traitement	0,69	0,58	33 786	57 919
SCÉNARIO DE BASE				
1+2+3+4+5	0,00	0,03	46 004	1 591 021 ^b
BORNE INFÉRIEURE				
1+2+3+4+5+7	0,00	0,03	40 899	1 234 536
BORNE SUPÉRIEURE				
1+2+3+4+5+6+7 ^c	0,00	0,02	47 797	2 024 284
ANALYSES DE SENSIBILITÉ PROBABILISTES	La probabilité est de : 0 % que le ratio soit \leq à 100 000 \$/QALY gagné.			

Δ AVG : Différence d'années de vie gagnées; Δ Coût : Différence de coût; Δ QALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; G/chimio+G : Association obinutuzumab/chimiothérapie suivie de l'obinutuzumab en monothérapie; R/chimio+R : Association rituximab/chimiothérapie suivie de rituximab en monothérapie; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental.

a D'autres modifications, de moindre importance, ont été apportées au scénario de base du fabricant.

b Le ratio coût-utilité différentiel selon la perspective d'un système public de soins de santé et de services sociaux est de 1 712 957 \$/QALY gagné.

c Un effet de traitement sur la réduction du risque de progression ou de décès qui se maintient indéfiniment est plutôt supposé.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le ratio coût-utilité incrémental le plus vraisemblable est de 1 591 021 \$/QALY gagné. Ce résultat repose sur un coût additionnel d'environ 46 000 \$ non appuyé par un bénéfice de survie. Par conséquent, G/chimio+G ne constitue pas une option de traitement efficiente.

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)

L'ajout d'une indication pour l'obinutuzumab en première intention de traitement du lymphome folliculaire introduirait un fardeau supplémentaire d'occupation des cliniques d'oncologie, en raison des doses supplémentaires aux jours 8 et 15 du premier cycle et de l'administration lente de l'obinutuzumab comparativement à ce qui est fait avec le rituximab.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire visant le remboursement de l'obinutuzumab en ajout à une chimiothérapie pour le traitement de première intention du lymphome folliculaire est soumise par le fabricant. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques ainsi que

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).

sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	FABRICANT	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre de nouveaux cas de lymphome folliculaire au Québec (3 ans)	■, ■, ■	422, 429, 436
Proportion de lymphomes folliculaires traités ou éventuellement traités	■ %	92 %
Introduction des patients dans l'analyse	Introduction instantanée	Correction de demi-année
Nombre de personnes à traiter (3 ans)	■, ■, ■	389, 395, 401
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché de G/chimio+G (3 ans)	■ %, ■ %, ■ %	50 %, 60 %, 70 %
Provenance de ces parts de marché	R/chimio+R	R/chimio+R
COÛT DES TRAITEMENTS		
Surface corporelle	1,86 m ²	1,73 m ²
Coût de G/chimio+G	■ \$ à ■ \$	89 380 \$
Coût du R/chimio+R	■ \$ à ■ \$	42 792 \$
G/chimio+G : Association obinutuzumab/chimiothérapie suivie de l'obinutuzumab en monothérapie; R/chimio+R : Association rituximab/chimiothérapie suivie de rituximab en monothérapie.		

Selon le fabricant, des coûts de ■ \$ sur trois ans permettant le traitement de ■ patients sont estimés sur le budget des établissements.

Selon l'INESSS, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Il a cependant modifié un ensemble de valeurs et les changements qui ont le plus d'effet sur les résultats sont les suivants :

- Nombre de nouveaux cas de lymphome folliculaire au Québec : Un nombre inférieur est estimé par l'INESSS pour les trois prochaines années, notamment à partir d'écrits scientifiques complémentaires à ceux soumis par le fabricant (Smith 2015, Teras 2016). Cette modification réduit les coûts estimés.
- Introduction des patients dans l'analyse : Le fabricant suppose que l'ensemble des patients admissibles au traitement pendant une année le seront au jour 1 de la même année. L'INESSS estime cette hypothèse optimiste et des ajustements ont été effectués. Cette modification réduit les coûts estimés.
- Parts de marché de G/chimio+G : En raison des bénéfices cliniques démontrés en faveur de cette association et de son usage actuel dans d'autres indications reconnues, des parts de marché supérieures sont présumées par l'INESSS au cours des trois prochaines années. Cette modification augmente les coûts estimés.
- Coût des traitements : Celui de G/chimio+G et du R/chimio+R est estimé par le fabricant à partir de la durée de traitement maximale recommandée par leur monographie de produit respective. L'INESSS juge que cette approche surestime le coût réel; il l'estime plutôt à partir des trois premières années de l'analyse pharmacoéconomique. Cette modification diminue les coûts.

Une limite à l'analyse a de plus été relevée. Les estimations ne tiennent pas compte d'un possible usage de G/benda+G chez les patients atteints de maladie réfractaire suivant un traitement de première

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).

intention de R/CHOP+R ou de R/CVP+R. La considération de cet élément pourrait réduire l'impact budgétaire net; l'effet de cette modification serait toutefois négligeable.

Impacts budgétaires de l'ajout d'une indication reconnue à Gazyva^{MC} à la Liste des médicaments – Établissements pour le traitement de première intention du lymphome folliculaire (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements	5 685 882 \$	15 087 147 \$	21 194 839 \$	41 967 868 \$
Nombre de personnes	97	298	511	575 ^a
IMPACT NET				
Établissements	3 102 901 \$	8 063 824 \$	11 144 425 \$	22 311 150 \$
Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles ^b			16 731 992 \$
	Pour 3 ans, coûts les plus élevés ^c			29 673 000 \$

- a Le nombre total de personnes est basé sur l'hypothèse selon laquelle certains patients poursuivent leur traitement d'une année à l'autre.
- b Les estimations sont réalisées en tenant compte d'un nombre de nouveaux cas de lymphome folliculaire plus faible (353, 359 et 365) ainsi que des parts de marché inférieures pour G/chimio+G (30 %, 40 %, 50 %) au cours des 3 prochaines années.
- c Les estimations sont réalisées en tenant compte d'un nombre de nouveaux cas de lymphome folliculaire plus élevé (440, 447 et 454) ainsi que des parts de marché supérieures pour G/chimio+G (60 %, 70 %, 80 %) au cours des 3 prochaines années.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels de 22,3 M\$ pourraient s'ajouter au budget des établissements suivant l'ajout d'une indication reconnue à l'obinutuzumab. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 575 patients seraient traités au cours de ces années.

Coût d'opportunité lié à l'inscription et exemples économiques

L'ajout d'une indication reconnue à Gazyva^{MC}, dont le coût de traitement individuel est élevé, représente un coût d'opportunité annuel moyen pour le système de santé québécois estimé à 7,4 M\$ pour le traitement d'environ 192 personnes. Afin de mettre en perspective ces coûts et ce qu'ils représentent, voici quelques exemples comparatifs de coûts en soins de santé. Dans un contexte de ressources limitées, ce coût d'opportunité pourrait représenter des sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer afin de permettre l'ajout d'une indication à ce médicament. Les établissements ont l'obligation d'atteindre l'équilibre budgétaire; l'ajout de nouvelles indications à des médicaments coûteux à la Liste des médicaments – Établissements leur impose donc un fardeau économique croissant.

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).

Coût d'opportunité lié à l'ajout d'une indication reconnue à Gazyva^{MC} – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 7 437 050 \$

Comparaison		
Coûts en médicaments		
Traitement du lymphome folliculaire	38 735 \$ en coût additionnel moyen par patient	192 personnes
Coûts en soins de santé		
Équivalent en nombre d'heures de soins infirmiers à domicile	72 \$/heure	103 292 heures
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	68 841 \$/place	108 places
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	75 000 \$/lit	99 lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	239 \$/jour	31 117 jours

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.

Les personnes atteintes d'un lymphome folliculaire 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. Bien que des traitements soient actuellement disponibles à ce stade de la maladie, les patients témoignent de la nécessité d'avoir accès à de nouveaux traitements efficaces et sécuritaires. Dans ce contexte, l'accès à une thérapie qui retarde 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, G/chimio+G répond à un besoin thérapeutique à satisfaire chez 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, soit le CHOP, le CVP ou la bendamustine, combinées au rituximab. Dans le contexte d'un cancer incurable comme le lymphome folliculaire, un patient présentant une rémission complète suivant un traitement de première intention verra inévitablement sa maladie rechuter. Les cliniciens mentionnent qu'une survie médiane sans progression d'environ trois ans est généralement observée avec R/CVP+R et de cinq à huit ans avec R/benda et R/CHOP+R. Ces thérapies sont jugées efficaces et leur profil d'innocuité est acceptable. Après un premier échec d'un traitement de première intention, la réponse à chaque traitement successif devient plus courte et les rechutes sont ainsi plus fréquentes, en plus d'être associées à un risque accru de toxicité cumulative. L'obinutuzumab, autre anticorps

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).

anti-CD20, possède un mode d'action légèrement distinct de celui du rituximab. Les données d'efficacité et d'innocuité de ce produit proviennent d'une étude d'un niveau de preuve élevé. Les résultats de l'étude GALLIUM montrent une réduction du risque de progression, de rechute et de décès avec G/chimio+G par rapport au R/chimio+R. Cette diminution est toutefois jugée cliniquement peu significative. Le G/chimio+G retarderait l'utilisation d'un traitement subséquent pour le lymphome. Le profil d'innocuité de G/chimio+G semble toutefois moins favorable en comparaison de celui du R/chimio+R.

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 aux 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 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 intéressés, 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 quant aux traitements en oncologie ainsi qu'à 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).

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 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.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du CSEMI sont unanimement d'avis qu'il n'est pas raisonnable d'ajouter une indication reconnue à Gazyva^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement de première intention du lymphome folliculaire.

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

Motifs de la position unanime

- Les résultats de la survie sans progression sont peu cliniquement significatifs. De plus, les deux traitements ne se distinguent pas en ce qui a trait au taux de réponse objective et à la survie globale. Les bénéfices cliniques sont donc jugés modestes.
- Le profil de toxicité de G/chimio+G est jugé défavorable comparativement à celui du R/chimio+R.
- Le G/chimio+G est associé à un fardeau supplémentaire d'occupation des cliniques d'oncologie.
- En raison des traitements efficaces disponibles en première intention, de son bénéfice

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).

clinique modeste et de sa toxicité défavorable, l'association G/chimio+G représente tout au plus un choix de traitement supplémentaire.

- Comparativement au R/chimio+R, son ratio coût-utilité incrémental est d'environ 1,6 M\$/QALY gagné, ce qui en fait une option non efficiente.
- Des coûts d'environ 22,3 M\$ pourraient s'ajouter au budget des établissements de santé au cours des trois premières années.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, l'ajout d'une indication reconnue à ce médicament ne constituerait pas une décision responsable, juste et équitable.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Pour chaque baisse de prix de 1 % de l'obinutuzumab, le ratio coût-utilité incrémental diminue d'environ 29 484 \$/QALY gagné et l'impact budgétaire net sur 3 ans est réduit de 419 626 \$.
- Advenant une entente d'inscription pour Gazyva^{MC}, les indications reconnues proposées pour le traitement du lymphome folliculaire seraient les suivantes :
 - ◆ en association avec une chimiothérapie, soit le CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone), le CVP (cyclophosphamide, vincristine et prednisone) ou la bendamustine, pour le traitement d'induction de première intention du lymphome folliculaire à un stade II (tumeur volumineuse ≥ 7 cm), III ou IV chez les personnes 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, puis au jour 1 de chaque cycle suivant, et ce, pour une durée maximale de traitement de 6 cycles en association avec la bendamustine, de 8 cycles en association avec le CVP ou de 6 cycles en association avec le CHOP suivi de 2 autres cycles avec l'obinutuzumab seul.

- ◆ en monothérapie pour le traitement d'entretien des personnes atteintes d'un lymphome folliculaire ayant répondu à un traitement d'induction à base d'obinutuzumab.

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

Treanda^{MC} (en association avec Gazyva^{MC})

- Par souci de concordance, advenant une entente d'inscription pour Gazyva^{MC}, une indication reconnue devrait être ajoutée à la *Liste des médicaments – Établissements* pour Treanda^{MC} (bendamustine). L'indication reconnue proposée pour le traitement du lymphome folliculaire serait la suivante :

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).

- ◆ en association avec l'obinutuzumab, pour le traitement d'induction de première intention du lymphome folliculaire à un stade II (tumeur volumineuse ≥ 7 cm), III ou IV chez les personnes 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 90 mg/m² aux jours 1 et 2 de chaque cycle de 28 jours, pour une durée maximale de 6 cycles.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et coll.** Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:579-86.
- **Davies A, Trask P, Demter J, et coll.** Health-related quality of life results from the phase III gallium study of obinutuzumab-based and rituximab-based therapy in patients with previously untreated advanced indolent non-Hodgkin lymphoma. Présentation orale à l'European hematology association; 24 juin 2017, Madrid, Espagne.
- **Hiddemann W, Barbui AM, Canales MA, et coll.** Immunochemotherapy with obinutuzumab or rituximab for previously untreated follicular lymphoma in the GALLIUM study: Influence of chemotherapy on efficacy and safety. *J Clin Oncol* 2018;36(23):2395-2404.
- **Lee L, Wang L, Crump M.** Identification of potential surrogate end points in randomized clinical trials of aggressive and indolent non-Hodgkin's lymphoma: correlation of complete response, time-to-event and overall survival end points. *Ann Oncol* 2011;22(6):1392-403.
- **Marcus R, Davies A, Ando K, et coll.** Obinutuzumab for the first-line treatment of follicular lymphoma. *N Engl J Med* 2017;377(14):1331-44.
- **Salles G, Seymour JF, Feugier P, et coll.** Updated 6 year follow-up of the PRIMA study confirms the benefit of 2-year rituximab maintenance in follicular lymphoma patients responding to frontline immunochemotherapy. *Blood* 2017;122(21): Suppl:509.
- **Salles G, Seymour JF, Feugier P, et coll.** Long term follow-up of the PRIMA study: Half of patients receiving rituximab maintenance remain progression free at 10 years. Abrégé présenté au 59^e Congrès annuel de l'American Society of Hematology; 9 au 12 décembre 2017, Atlanta, GA. [En ligne. Page consultée le 11 juin 2018]: http://www.bloodjournal.org/content/130/Suppl_1/486.
- **Smith A, Crouch S, Lax S, et coll.** Lymphoma incidence, survival and prevalence 2004–2014: sub-type analyses from the UK's Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer* 2015; 112(9):1575-84.
- **Teras LR, DeSantis CE, Cerhan JR, et coll.** 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes. *CA Cancer J Clin* 2016; 12.
- **Zhu R, Lu D, Chu YW, et coll.** Assessment of correlation between early and late efficacy endpoints to identify potential surrogacy relationships in Non-Hodgkin lymphoma: a literature-based meta-analysis of 108 phase II and phase III studies. *AAPS J* 2017;19(3):669-81.

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).