



Recommandation en vue du remboursement  
de l'ACMTS

# Polatuzumab védotine (Polivy)

Indication : Lymphome B à grandes cellules

Promoteur : Hoffman-La Roche

Recommandation finale : Ne pas rembourser.

## Résumé

### Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement de Polivy?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de ne pas rembourser Polivy en combinaison avec le rituximab, le cyclophosphamide, la doxorubicine et la prednisone (pola-R-CHP), dans le traitement chez l'adulte du lymphome B à grandes cellules (LBGC) n'ayant jamais été traité, ce qui comprend le lymphome B diffus à grandes cellules (LBDGC) sans autre spécification, le lymphome B de haut grade, le LBDGC sans autre spécification associé au virus d'Epstein-Barr et le LBGC riche en lymphocytes T ou en histiocytes.

### Pourquoi l'ACMTS formule-t-elle cette recommandation?

- Des données probantes issues d'un essai clinique montrent que 6,6 % plus de patients ayant un diagnostic récent de LBGC à risque modéré ou élevé étaient toujours en vie et n'avaient pas connu de progression de la maladie deux ans après le traitement par le pola-R-CHP comparativement aux personnes ayant reçu une chimio-immunothérapie classique, soit rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone (R-CHOP). Cependant, on ne sait pas si cette différence observée dans le cadre d'un essai clinique est associée à une différence importante en contexte réel. Les données probantes provenant de l'essai ne montrent pas que le pola-R-CHP prolonge la survie comparativement au schéma R-CHOP. On ignore également si le pola-R-CHP réduirait les symptômes de la maladie ou améliorerait la capacité fonctionnelle comparativement au schéma R-CHOP, comme il n'y avait pas de différence entre les deux groupes.
- Les patients soulèvent un besoin de traitements qui prolongent la rémission et la survie, offrent une maîtrise des symptômes de la maladie, normalisent les paramètres sanguins et améliorent la qualité de vie. À la lumière des données probantes présentées, on ne sait pas si le pola-R-CHP procurerait un avantage important quant à la prolongation de la rémission ou répondrait à d'autres besoins importants en contexte de LBGC.

### Autres renseignements

#### Qu'est-ce que lymphome B à grandes cellules?

Le lymphome non hodgkinien est un cancer du système lymphoïde. Il s'agit du cinquième cancer en importance. Le LBGC, qui englobe plusieurs sous-types de lymphome non hodgkinien et compte pour 25 % des cas de ce cancer, prend naissance dans les lymphocytes B du système lymphoïde.



## Résumé

### **Besoins non comblés en contexte de lymphome B à grandes cellules**

Les personnes atteintes de LBGC nouvellement diagnostiqué disposent de peu d'options de traitement, et ne guérissent pas toutes après un traitement par R-CHOP. Environ 30 % à 50 % des patients voient une progression ou une rechute de leur maladie, habituellement au cours des deux premières années, et d'autres traitements leur seront nécessaires.

### **Combien coûte Polivy?**

Le traitement par le pola-R-CHP, devrait coûter environ 23 480 \$ par cycle de 28 jours, par patient.

## Recommandation

Le Comité d'experts en examen (CEEP) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS recommande de ne pas rembourser la polatuzumab védotine en combinaison avec le rituximab, le cyclophosphamide, la doxorubicine et la prednisone (pola-R-CHP), dans le traitement chez l'adulte du lymphome B à grandes cellules (LBGC) n'ayant jamais été traité, ce qui comprend le lymphome B diffus à grandes cellules (LBDGC) non spécifié, le lymphome B de haut grade, le LBDGC non spécifié associé au virus d'Epstein-Barr et le LBGC riche en lymphocytes T ou en histiocytes.

## Justification

Un essai clinique randomisé de phase III, multicentrique (essai POLARIX) montre que le traitement par le pola-R-CHP procure un bénéfice relatif à la survie sans progression (SSP) comparativement au rituximab en combinaison avec le cyclophosphamide, la doxorubicine, la vincristine et la prednisone (R-CHOP) chez les adultes atteints de LBGC n'ayant jamais été traité. Toutefois, le CEEP ne peut dire si la différence entre les groupes observée de 6,64 % à 24 mois (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,70 % à 12,58 %) est d'importance clinique. Après une période de suivi médiane d'environ 31 mois, 118 patients (26,8 %) avaient connu une progression de leur maladie ou étaient décédés, selon l'évaluation du chercheur, dans le groupe du pola-R-CHP, contre 143 patients (32,6 %) dans le groupe de la combinaison R-CHOP (rapport des risques instantanés [RRI] stratifiés de 0,76; IC à 95 % de 0,60 à 0,97; P = 0,0298). La survie globale (SG) est un critère d'évaluation important aux yeux des patients et des cliniciens; aucun bénéfice relatif à la SG n'est observé dans l'essai POLARIX (RRI de 0,94; IC à 95 % de 0,67 à 1,33), la limite supérieure de l'IC dépasse la valeur de 1. Toutefois, l'analyse de la SG est incomplète en raison de la courte durée du suivi.

Les patients soulèvent un besoin de nouveaux traitements qui prolongent la rémission et la survie, offrent une maîtrise des symptômes de la maladie, normalisent les paramètres sanguins et améliorent la qualité de vie pour leur permettre d'accomplir les activités de la vie quotidienne. Comme cela a déjà été dit, le CEEP ne peut conclure que le pola-R-CHP prolongerait nettement la rémission comparativement au traitement usuel (R-CHOP), et un bénéfice de SG comparativement à R-CHOP n'est pas observé dans l'essai POLARIX. De plus, le CEEP ne peut tirer aucune conclusion définitive quant aux effets du pola-R-CHP comparativement à R-CHOP sur les symptômes, la normalisation des paramètres sanguins ou la qualité de vie liée à la santé (QVLS). Dans l'essai POLARIX, la QVLS et les symptômes sont des critères d'évaluation secondaires exploratoires, et aucune différence entre les groupes du pola-R-CHP et du R-CHOP n'est observée quant à la QVLS au fonctionnement ou aux principaux symptômes.

## Points de discussion

- Le promoteur présente une demande de reconsidération visant la recommandation provisoire initiale de ne pas rembourser le pola-R-CHP, dans le traitement chez l'adulte du LBGC n'ayant jamais été traité, ce qui comprend le LBDGC sans autre spécification, le lymphome B de haut grade, le LBDGC

sans autre spécification associé au virus d'Epstein-Barr et le LBGC riche en lymphocytes T ou en histiocytes. Le CEEP discute de chacun des éléments indiqués par le promoteur dans sa demande de reconsidération, et la rétroaction des groupes de défense des droits des patients, des cliniciens experts et des groupes de cliniciens, formulée au sujet de la recommandation provisoire.

- Au cours des réunions d'examen initial et de reconsidération, le CEEP prend acte des améliorations statistiquement significatives de la SSP, laquelle pourrait représenter un important critère aux yeux des patients et des cliniciens, ce qui transparait dans leur rétroaction au sujet de la recommandation provisoire initiale. Toutefois, en majorité, les membres du CEEP demeurent donc incertains quant à savoir si l'ampleur de l'amélioration comparativement à R-CHOP est d'importance clinique. Le CEEP conclut par une majorité qu'il n'y a pas suffisamment de données probantes montrant que le pola-R-CHP prolongerait la survie, procurerait une amélioration cliniquement importante de la QVLS chez les patients atteints de LBGC, ou encore qu'il pourrait combler certains besoins relevés par les parties prenantes. Le CEEP reconnaît les répercussions du LBGC chez les patients, de même que les besoins non comblés de ces derniers; il existe un besoin d'améliorer les taux de guérison du traitement de première intention, de réduire les taux de maladie récidivante ou réfractaire et d'éviter de devoir recourir à un traitement de sauvetage.
- De l'avis des patients et des cliniciens consultés, la SG est un critère d'évaluation important. Bien que la SG soit un des principaux critères d'évaluation secondaire de l'essai POLARIX, il n'est pas de conception ni n'a la puissance statistique requises pour l'évaluer. Les principales limites des résultats de SG sont le nombre insuffisant d'évènements observés au cours de la période de suivi de près de 40 mois et l'hypothèse des risques proportionnels vraisemblablement insatisfaite. Toutefois, lors de la réunion de reconsidération, le CEEP reconnaît la difficulté de détecter le bénéfice de SG dans un essai de traitement de première intention du LBGC, et ce, en raison de la durée du suivi requis et des résultats pouvant être biaisés par un traitement subséquent. Il n'est donc pas établi si le bénéfice de SSP procuré par le pola-R-CHP se transposerait à un bénéfice important de SG par rapport à R-CHOP, pour un suivi prolongé.
- Le pola-R-CHP comporte des effets néfastes potentiels, notamment des infections et la myélosuppression (neutropénie, neutropénie fébrile, thrombopénie ou anémie). Les cliniciens experts sont préoccupés au sujet de la neutropénie, tous grades confondus, l'anémie de grade 3, la diarrhée de grade 3 et la neuropathie périphérique chez les patients traités par le pola-R-CHP; ils notent également que, dans l'essai POLARIX, les patients traités par le pola-R-CHP présentaient un taux plus élevé de neutropénie fébrile et d'infections que les patients traités par R-CHOP, et ce, malgré le traitement prophylactique par un facteur stimulant les colonies de granulocytes chez tous les patients. Cependant, lors de la réunion de reconsidération, le CEEP remarque que les cliniciens qui traitent le lymphome agressif ont l'expérience de la prise en charge des effets toxiques; ainsi, les plus préoccupants (diarrhée, neuropathie périphérique ou neutropénie fébrile) peuvent être maîtrisés.
- Le schéma R-CHOP est un comparateur approprié dans l'essai POLARIX, car il s'agit du traitement de première intention usuel chez la plupart de patients atteints de LBGC. Toutefois, les cliniciens

experts font remarquer que les patients frêles ou atteints d'affections comorbides reçoivent en première intention un traitement par la combinaison CHOP à une posologie adaptée, en raison d'évènements indésirables intolérables. L'essai POLARIX n'a pas permis de se pencher sur les différentes doses de chaque médicament de la combinaison pour en évaluer les effets potentiels sur la tolérabilité du traitement.

- Le score IPI (*International Prognostic Index*) sert en pratique clinique à l'évaluation pronostique. Dans l'essai POLARIX, des signes révèlent que le bénéfice de SSP est essentiellement attribuable aux effets du traitement chez les patients du sous-groupe présentant un score IPI de 3 à 5 en l'absence de masse tumorale; ces résultats sont toutefois tirés d'analyses exploratoires par sous-groupes et pourraient s'expliquer par les différences du risque prévu de progression chez les patients dont le score IPI est de 2 par rapport aux patients présentant un score supérieur à 2. Lors de la réunion de reconsidération, le CEEP cherche à savoir si les patients présentant un score IPI de 3 à 5 pourraient être davantage susceptibles de tirer un bénéfice du traitement par le pola-R-CHP. Le CEEP discute des résultats des analyses par sous-groupes prédéterminées ou menées à posteriori, qui sont exploratoires, ne pouvant servir qu'à générer des hypothèses, et ne peut tirer de conclusions définitives de ces analyses de l'essai POLARIX. En outre, les données probantes présentées portent sur une vaste population de patients atteints de LBGC n'ayant jamais été traité; par conséquent, il y a peu d'information accessible sur l'efficacité, l'innocuité et le rapport coût/efficacité du pola-R-CHP dans chacun des sous-groupes. Ainsi, le CEEP ne peut pas formuler de recommandation fondée sur des données probantes au sujet de l'un ou de l'autre des sous-groupes de la population. Certains sous-groupes de patients pourraient tirer un bénéfice clinique supérieur du traitement par le pola-R-CHP, mais il subsiste des lacunes dans les données probantes à ce sujet.
- Lors de la réunion de reconsidération, le CEEP se penche sur les résultats associés aux critères d'évaluation secondaires, notamment la survie sans évènement (SSE), la survie sans maladie (SSM), la durée de la réponse (DR) et les traitements subséquents du lymphome. Selon l'analyse statistique hiérarchique, le critère de SSE se classait derrière le taux de réponse complète (TRC) à la fin du traitement, évaluée à l'insu par un comité d'examen indépendant, jusqu'à une modification du protocole qui a placé la SSE à un rang supérieur aux TRC. Par conséquent, déterminer l'importance statistique de la SSE résulte d'une modification de l'analyse statistique hiérarchique. Dans le cadre de l'essai POLARIX, l'analyse planifiée, ajustée pour tenir compte des comparaisons multiples, ne révèle pas de différence entre les groupes quant au TRC; les autres résultats associés au taux de réponse et à sa durée ont fait l'objet d'une analyse indépendamment de la hiérarchie. Ainsi, l'étude ne fournit pas suffisamment de données probantes indiquant que le pola-R-CHP procure des bienfaits supérieurs, en fonction de ces critères, au schéma R-CHOP. Le besoin de traitements ciblant le lymphome au moment de l'analyse actualisée est numériquement inférieur dans les groupes du pola-R-CHP comparativement aux groupes du R-CHOP, mais ces résultats n'ont pas été soumis à une analyse statistique.

Pour connaître le contenu des sections **Contexte**, **Sources d'information utilisées par le Comité**, **Considérations éthiques**, **Points de vue des parties prenantes**, **Données probantes cliniques** et **Données probantes économiques**, veuillez consulter la recommandation anglaise.

## Demande de reconsidération

Le promoteur présente une demande de reconsidération visant la recommandation provisoire de ne pas rembourser le pola-R-CHP, dans le traitement chez l'adulte du LBGC n'ayant jamais été traité, ce qui comprend le LBDGC sans autre spécification, le lymphome B de haut grade, le LBDGC sans autre spécification associé au virus d'Epstein-Barr et le LBGC riche en lymphocytes T ou en histiocytes. Dans sa demande, le promoteur souligne les points suivants :

- Le promoteur fait remarquer que la SSP est un critère d'évaluation principal d'importance clinique aux yeux des patients atteints de LBDGC qui sert en pratique clinique. Il demande que les observations des groupes de patients et de cliniciens au sujet de l'importance de la SSP à titre de critère d'évaluation soient prises en compte lors de la réunion de reconsidération.
- Le promoteur souligne que la recommandation initiale indique une incertitude qui subsiste autour de l'importance clinique de l'ampleur du bénéfice de SSP observé dans l'essai POLARIX. Il demande des précisions quant à l'incertitude du CEEP à savoir si l'ampleur du bénéfice de SSP est d'importance clinique, en particulier à la lumière des observations des groupes de cliniciens qui appuient le recours au traitement de première intention par le pola-R-CHP chez les patients atteints de LBDGC.
- Le promoteur présente des résultats concernant les critères d'évaluation secondaires (SSE, SSM, DR et traitements ultérieurs du lymphome) dont le CEEP devrait tenir compte, car, selon lui, les résultats associés appuient le bénéfice clinique du pola-R-CHP quant à la SSP en matière de rémission durable.
- Le promoteur souligne que la recommandation initiale du CEEP met en lumière des effets toxiques accrus du pola-R-CHP. Il demande que l'ajout de renseignements contextuels portant sur l'innocuité, soit les observations des groupes de cliniciens et les données sur la qualité de vie globale durant le traitement.
- Le promoteur demande une recommandation favorable chez les patients qui pourraient tirer des bienfaits du traitement par le pola-R-CHP. Le promoteur, bien qu'il avance qu'un bénéfice clinique du pola-R-CHP soit présent chez les patients dont le score IPI est de 2 à 5, comme dans la population de l'essai POLARIX, reconnaît que les patients dont le score IPI est de 3 à 5 présentent un risque élevé de progression ou de rechute de la maladie; ce sont ces patients qui pourraient tirer le plus de bienfaits du traitement par le pola-R-CHP, de l'avis des cliniciens experts.

Lors de l'analyse de la demande de reconsidération du promoteur, le Comité a tenu compte des renseignements suivants :

- la rétroaction sur la recommandation provisoire du promoteur;
- les renseignements présentés dans la demande initiale concernant les points soulevés par le promoteur;
- les commentaires de deux cliniciens spécialistes du diagnostic et du traitement du LBGC;
- la rétroaction sur la recommandation provisoire présentée par deux groupes de défense des intérêts des patients, soit Lymphome Canada et la Société de leucémie et lymphome du Canada;

- les observations sur la recommandation provisoire des deux groupes de cliniciens, soit le comité consultatif sur les médicaments contre les cancers hématologiques de Santé Ontario (Action Cancer Ontario) et un groupe d'hématologues et d'oncologues du Canada;
- la rétroaction des régimes d'assurance médicaments publics en réponse à la recommandation provisoire.

## Comité d'experts en examen du PPEA

### Membres du Comité – Réunion du premier examen

Les D<sup>rs</sup> Maureen Trudeau (présidente), Jennifer Bell, Matthew Cheung, Winson Cheung, Michael Crump, Leela John, Christian Kollmannsberger, Christopher Longo, Catherine Moltzan, Anca Prica, Adam Raymakers, Patricia Tang, Marianne Taylor et W. Dominika Wranik, MM. Daryl Bell et Cameron Lane, et M<sup>me</sup> Amy Peasgood.

**Date de la réunion (premier examen) :** Le 9 août 2023

**Absences :** Trois membres sont absents.

**Conflits d'intérêts :** Aucun

### Membres du Comité – Réunion de reconsidération

Les D<sup>rs</sup> Maureen Trudeau (présidente), Jennifer Bell, Phillip Blanchette, Kelvin Chan, Matthew Cheung, Michael Crump, Jennifer Fishman, Yoo-Joung Ko, Christian Kollmannsberger, Catherine Moltzan, Anca Prica, Adam Raymakers, Patricia Tang, Marianne Taylor et W. Dominika Wranik, MM. Daryl Bell et Terry Hawrysh, et M<sup>me</sup> Amy Peasgood.

**Date de la réunion (reconsidération) :** Le 6 décembre 2023

**Absences :** Aucune

**Conflits d'intérêts :** Un membre n'a pas participé en raison d'un conflit d'intérêts.



ISSN : 2563-6596

**Avis de non-responsabilité** : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge chez un patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS – l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé – n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires ni de tout fournisseur d'information tiers.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la Loi sur le droit d'auteur du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

**Caviardage** : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux lignes directrices sur la confidentialité relatives aux examens en vue du remboursement d'un médicament à l'ACMTS.

**L'ACMTS** : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

**Financement** : L'ACMTS est subventionnée par les gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.