



Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Glofitamab (Columvi)

Indication : Dans le traitement du lymphome B diffus à grandes cellules non spécifié, du LBDGC naissant d'un lymphome folliculaire (lymphome folliculaire transformé) et du lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B, réfractaire ou récidivant, chez l'adulte ayant déjà reçu au moins deux traitements à action générale et qui ne peut pas recevoir de thérapie par cellules CAR-T (inadmissibilité ou impossibilité) ou a déjà reçu ce type de thérapie.

Promoteur : Hoffmann-La Roche

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions.



Résumé

Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement de Columvi?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Columvi dans le traitement du lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) non spécifié, du LDGCB naissant d'un lymphome folliculaire (lymphome folliculaire transformé; LFT) et du lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB), réfractaire ou récidivant, chez l'adulte qui a déjà reçu au moins deux traitements à action générale et ne peut pas recevoir de thérapie par cellules CAR-T (inadmissibilité ou impossibilité) ou a déjà reçu ce type de thérapie, sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Columvi ne doit être remboursé que dans le traitement du LDGCB non spécifié, du LFT ou du LMPGCB qui est revenu après deux traitements ou plus ou n'a pas répondu à ces traitements, chez les adultes ayant déjà reçu une thérapie par cellules CAR-T, ayant refusé ce traitement ou ne pouvant pas recevoir ce type de thérapie.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Columvi ne doit être remboursé que pendant 12 cycles de traitement, après une dose unique d'obinutuzumab visant à réduire le risque de syndrome de libération de cytokines (SLC), et ne doit pas être administré en combinaison avec d'autres anticancéreux. Le remboursement doit cesser si le cancer se développe ou se propage, ou si le traitement entraîne des effets toxiques inacceptables. Columvi doit être prescrit par un spécialiste expérimenté dans la prise en charge du LDGCB, et son coût doit être réduit.

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

- D'après les données probantes issues d'un essai clinique, le traitement par Columvi améliorerait la survie et retarderait le développement ou la propagation du cancer. En outre, 40 % des patients traités par Columvi connaissent une disparition de tous les signes et les symptômes du cancer (réponse complète au traitement).
- Columvi pourrait combler certains besoins importants aux yeux des patients en ce qu'il s'agit d'une autre option thérapeutique qui retarde la progression de la maladie et présente des effets secondaires maîtrisables.

Résumé

- À la lumière de l'évaluation menée par l'ACMTS sur les données d'économie de la santé, Columvi ne représente pas une bonne valeur pour le système de santé au prix courant accessible au public. Une réduction de prix est donc nécessaire.
- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, Columvi devrait coûter aux régimes d'assurance médicaments publics environ 3 millions de dollars sur les trois prochaines années, mais il pourrait coûter 18 millions de dollars ou plus, selon qu'il remplace un traitement comparateur ou non et en fonction du traitement comparateur qu'il remplace.

Autres renseignements

Qu'est-ce que le lymphome diffus à grandes cellules B réfractaire ou récidivant?

Le lymphome non hodgkinien est un cancer du système lymphoïde. Le LDGCB est une forme de lymphome non hodgkinien agressif représentant de 30 % à 40 % des cas au Canada. Il apparaît lorsqu'un type de globules blancs, appelés lymphocytes B, se développent ou se divisent de façon anormale, entraînant la formation de tumeurs dans les nœuds lymphatiques ou autres organes tels que la rate, le foie ou la moelle osseuse. Le LDGCB réfractaire ou récidivant est un cancer qui réapparaît après un traitement (récidive) ou ne répond pas à certains traitements (réfractaire).

Besoins non comblés en contexte de lymphome diffus à grandes cellules B réfractaire ou récidivant

Ce ne sont pas tous les patients atteints de LDGCB qui répondent au traitement de première intention par la combinaison de chimiothérapies R-CHOP ou qui se voient guéris par ce traitement. Environ 30 % à 50 % des patients connaîtront une progression ou une rechute de leur maladie au cours des deux premières années, et d'autres traitements leur seront nécessaires. Un besoin est également à combler en matière de traitements accessibles pour les patients chez qui la maladie progresse après une thérapie par cellules CAR-T ou qui ne peuvent pas recevoir ce type de thérapie.

Combien coûte Columvi?

Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, le remboursement de Columvi devrait coûter 5 200 \$ par patient pour le premier cycle de 21 jours, puis entre 12 480 \$ par cycle par la suite. Le coût du prétraitement, avant l'administration de la première dose de Columvi, est de 5 479 \$ par patient.

Recommandation

Le Comité d'experts en examen du PPEA (CEEP) de l'ACMTS recommande le remboursement du glofitamab dans le traitement du lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) non spécifié, du LDGCB naissant d'un lymphome folliculaire (lymphome folliculaire transformé; LFT) et du lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB), réfractaire ou récidivant, chez l'adulte qui a déjà reçu au moins deux traitements à action générale et ne peut pas recevoir de thérapie par cellules CAR-T (inadmissibilité ou impossibilité) ou a déjà reçu ce type de thérapie, sous réserve des conditions énoncées au [tableau 1](#).

Justification

Les données probantes issues d'un essai de phase I/II en cours, à un seul groupe et mené en mode ouvert (NP30179), qui comprend 155 patients atteints de LDGCB réfractaire ou récidivant de la population évaluable pour le principal critère d'efficacité (sous-cohorte 2 de la cohorte D2 et les cohortes D3 et D5) laissent entendre que le traitement par le glofitamab entraînerait une amélioration d'importance clinique de la survie globale (SG = 12,0 mois; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 8,0 à 16,1) et de la survie sans progression (SSP = 4,9 mois; IC à 95 % de 3,4 à 8,1) médianes. D'autres analyses réalisées par la méthode landmark de la SG et de la SSP à 12 mois (SG, 50,4 %; SSP, 34,9 %) et à 24 mois (SG, 39,1 %; SSP, 23,9 %) corroborent les analyses relatives à la survie. Le glofitamab est associé à un taux de réponse complète (RC) d'importance clinique de 40 % (IC à 95 % de 32,22 à 48,17) et à une réponse durable (durée médiane de la réponse de 16,8 mois; IC à 95 % de 10,4 à impossible à estimer). Les résultats de l'essai NP30179 ne semblent montrer aucune détérioration de la qualité de vie liée à la santé (QVLS).

Les patients soulignent le besoin d'autres traitements qui entraînent une prolongation de la rémission de la maladie et une amélioration de la survie, une maîtrise des symptômes de la maladie et une amélioration de la QVLS. Par ailleurs, les patients indiquent le besoin d'un meilleur accès à de nouveaux traitements qui peuvent être reçus près de chez eux et qui correspondent aux objectifs thérapeutiques de leur choix. À la lumière des données probantes examinées, le CEEP conclut que le glofitamab pourrait combler certains de ces besoins, dont celui de possiblement prolonger la rémission de la maladie et la survie, de même que d'offrir une option thérapeutique qui est plus accessible que d'autres dans ce contexte de soins palliatifs; aucune conclusion définitive ne peut être tirée concernant les effets du glofitamab sur la QVLS.

Si l'on se fie au prix soumis par le promoteur pour le glofitamab et aux prix accessibles au public pour les autres médicaments, le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) du glofitamab est de 230 682 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée comparativement à la chimiothérapie de sauvetage. À ce RCED, le glofitamab n'est pas rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée chez les patients atteints de LDGCB réfractaire ou récidivant ayant déjà reçu au moins deux traitements. Une réduction du prix est nécessaire afin que le traitement soit considéré comme rentable au seuil établi.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Amorce du traitement		
1. Le traitement est amorcé chez des adultes (≥ 18 ans) remplissant les deux critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> 1.1. LDGCB réfractaire ou récidivant non spécifié, LFT ou LMPGCB; 1.2. ont déjà reçu au moins deux traitements à action générale et ne peuvent pas recevoir une thérapie par cellules CAR-T (inadmissibilité ou impossibilité), l'ont refusé ou ont déjà reçu ce type de thérapie. 	Dans l'essai NP30179, le traitement par le glofitamab en monothérapie montre un bénéfice clinique dans les cohortes de patients atteints de LDGCB non spécifié, de LBHG, de LMPGCB et de LFT chez qui la maladie a récidivé ou s'est montrée réfractaire après au moins deux traitements à action générale (dont au moins un schéma comprenant de l'anthracycline et au moins un comprenant une thérapie anti-CD20).	Comme l'indique la monographie de produit du glofitamab, tous les patients doivent recevoir une dose unique de 1 000 mg d'obinutuzumab le jour 1 du cycle 1 (7 jours avant l'instauration du traitement par le glofitamab) pour provoquer une déplétion des lymphocytes B circulants et de ceux situés dans les tissus lymphoïdes et réduire ainsi le risque de SLC.
Arrêt du traitement		
2. Le traitement par le glofitamab est arrêté si l'une des situations suivantes survient : <ul style="list-style-type: none"> 2.1. progression objective de la maladie ou après 12 cycles; 2.2. apparition d'effets toxiques inacceptables. 	Dans l'essai NP30179, le traitement par le glofitamab cesse en cas de progression de la maladie ou d'effets indésirables graves ou intolérables, ce qui concorde avec la pratique clinique.	—
3. Au départ, les patients sont évalués sur le plan clinique au moins tous les trois mois jusqu'à ce qu'il y ait progression de la maladie ou jusqu'à la fin du traitement d'une durée fixe de 12 cycles, par imagerie, selon les normes locales.	Dans l'essai NP30179, la réponse est évaluée par TEP/TDM à l'aide des critères de Lugano. Selon l'avis des cliniciens experts, les patients subiraient un examen d'imagerie intermédiaire tous les trois mois pour confirmer la réponse au traitement à l'aide des critères de Lugano.	—
Prescription		
4. Le glofitamab est prescrit par un clinicien (hématologue ou oncologue) possédant une expertise dans la prise en charge du LDGCB.	Cette condition vise à veiller à ce que le traitement n'est prescrit qu'aux personnes chez qui il est approprié et que les effets indésirables (p. ex. SLC) sont maîtrisés de façon optimale et rapide.	Selon l'avis des experts, les patients devraient être traités dans un établissement où l'on connaît bien les lymphomes d'histologie agressive et dont le personnel est expérimenté dans la prise en charge du SLC et de l'ICANS, là où c'est possible. De plus, le tocilizumab doit être accessible pour traiter les cas de graves ou potentiellement mortels de SLC.
5. Le glofitamab n'est pas remboursé en combinaison avec d'autres anticancéreux à action générale.	Mis à part le prétraitement par l'obinutuzumab, aucune donnée probante ne montre le bénéfice du glofitamab en combinaison avec d'autres anticancéreux chez la population cible. Dans les cohortes d'intérêt aux fins du présent	—

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
	examen de l'essai NP30179, le glofitamab est administré en monothérapie.	
Prix		
6. Le prix est réduit.	Le RCED du glofitamab est de 230 682 \$ l'AVAQ gagnée lorsqu'on le compare à la chimiothérapie de sauvetage. Une réduction de prix du glofitamab de 82 % serait nécessaire pour obtenir un RCED de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée.	—
Faisabilité de l'adoption		
7. La faisabilité de l'adoption du glofitamab est examinée.	Au prix indiqué, il faut se pencher sur l'ampleur de l'incertitude de l'impact budgétaire pour assurer la faisabilité de l'adoption, étant donnée la différence entre l'estimation du promoteur et celle de l'ACMTS.	—

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; CAR-T = cellules T porteuses d'un récepteur antigénique chimérique; ICANS = syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices; LBDGC = lymphome B diffus à grandes cellules; LBHG = lymphome B de haut grade; LFT = lymphome folliculaire transformé; LMPGCB = lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B; RCED = rapport coût/efficacité différentiel; SLC = syndrome de libération de cytokines; TEP/TDM = tomographie par émission de positons/tomodensitométrie

Points de discussion

- Le CEEP se penche sur le pronostic sombre du LDGCB réfractaire ou récidivant, le besoin de traitements efficaces chez cette population de patients et l'incertitude des données probantes étant donné l'absence d'un comparateur dans l'essai NP30179. À l'instar des cliniciens experts, le CEEP est d'avis que le taux de RC, qui est le critère d'évaluation principal de l'essai NP30179, et la SG, la SSP et la durée de la réponse médianes et celles évaluées selon la méthode landmark constatées dans l'essai NP30179 semblent convaincants, durables et importants d'un point de vue clinique comparativement aux données historiques chez les patients qui, autrement, sont en contexte de soins palliatifs.
- Le Comité prend acte du besoin soulevé par les patients d'un meilleur accès aux traitements, et note que le glofitamab pourrait combler ce besoin. Bien que le paysage thérapeutique du LDGCB réfractaire ou récidivant puisse changer en raison de l'offre de la thérapie par cellules CAR-T comme traitement de deuxième intention (chez les patients présentant une récurrence précoce ou une maladie réfractaire), le CEEP considère que ce ne sont pas tous les patients qui pourraient avoir accès à la thérapie par cellules CAR-T pour diverses raisons d'ordre logistique et non médical, et que cela ne devrait pas les rendre inadmissibles au traitement par le glofitamab. Dans le sous-groupe de patients de l'essai NP30179 qui ont déjà reçu une thérapie par cellules CAR-T (N = 52 [33,5 %]), le taux de RC (36,5 % [IC à 95 % de 23,6 à 51,0]) est comparable à celui de l'ensemble du groupe de traitement (40,0 % [IC à 95 % de 32,2 à 48,2]). Les cliniciens experts soulèvent un besoin à combler chez les patients traités en troisième et en quatrième intention. Le glofitamab pourrait également combler

ce besoin, particulièrement chez ceux qui ont reçu des traitements intensifs comme une thérapie par cellules CAR-T ou une greffe de cellules souches et qui sont plus susceptibles de connaître des problèmes liés à la tolérabilité avec le schéma Pola-BR (polatuzumab védotine en combinaison avec la bendamustine et le rituximab).

- Le promoteur a soumis une comparaison de traitements indirecte (CTI) qui compare le glofitamab au schéma Pola-BR par l'intermédiaire d'une analyse des scores de propension et à la chimiothérapie de sauvetage par l'intermédiaire d'une comparaison indirecte deux à deux ajustée (CIA). Les résultats de l'analyse des scores de propension laissent croire qu'il n'y aurait aucune différence entre le glofitamab et le schéma Pola-BR pour ce qui est des critères d'évaluation d'intérêt aux fins du présent examen (SG, SSP, durée de la réponse ou taux de RC et taux de réponse objective). En revanche, dans le cas de l'analyse de la CIA, le glofitamab est supérieur aux schémas de chimiothérapie de sauvetage pour ce qui est des critères d'évaluation suivants : SG, taux de réponse objective et taux de RC. Cependant, les analyses sont assorties de nombreuses limites (petite taille des échantillons, hétérogénéité des plans des études, regroupements de populations, et impossibilité de procéder à des ajustements pour tenir compte d'importants facteurs de confusion potentiels et des variables pronostiques) qui empêchent de tirer des conclusions fermes sur l'efficacité du glofitamab par rapport aux comparateurs pertinents dans ce contexte. De plus, le CEEP s'est penché sur l'ordre d'administration du glofitamab et du schéma Pola-BR, et d'après les résultats de la CTI, aucune donnée probante ne laisse entrevoir une différence entre ces traitements ou ne permet de guider la prise de décisions concernant l'ordre du traitement.
- Conformément à l'évaluation du CEEP des données probantes qui comparent le glofitamab au schéma Pola-BR et à la discussion sur leur place dans le traitement et l'ordre d'administration, aucune donnée probante clinique solide ne tend à indiquer que le coût total du glofitamab devrait être supérieur à celui du schéma Pola-BR remboursé par les régimes d'assurance médicaments participants à l'examen de l'ACMTS.
- L'évaluation économique soumise par le promoteur soulève des préoccupations par rapport à son approche de modélisation. Ces préoccupations, de même que l'incertitude associée à l'efficacité clinique comparative et l'exclusion des traitements d'intentions ultérieures, entraînent une incertitude associée aux estimations du RCED du glofitamab. L'analyse d'impact budgétaire ne prend pas en compte l'ordre d'administration du traitement. Si le glofitamab ne remplace pas d'autres traitements, mais retarde plutôt leur utilisation, les analyses sous-estiment l'impact budgétaire attendu du remboursement du glofitamab par les régimes d'assurance médicaments participants à l'examen de l'ACMTS. Des données probantes sont nécessaires pour établir l'ordre d'administration du schéma Pola-BR, du glofitamab et de la thérapie par cellules CAR-T dans la pratique clinique.

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



Comité d'experts en examen du PPEA

Membres du Comité

Les D^{rs} 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^{me} Amy Peasgood.

Date de la réunion : Le 6 décembre 2023

Absences : Deux membres sont absents.

Conflits d'intérêts : Un des deux membres absents n'a pas participé pour des motifs de conflits 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 le 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. Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. 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.