

## COMITÉ D'EXPERTS EN EXAMEN DU PPEA (CEEP)

### Recommandation finale au sujet du brentuximab védotine (Adcetris) dans le traitement du lymphome de Hodgkin

<b>Médicament</b>	Brentuximab védotine (Adcetris)
<b>Critère de remboursement demandé</b>	Le traitement du lymphome de Hodgkin après l'échec de deux protocoles de polychimiothérapie ou plus chez l'adulte âgé de 18 ans ou plus qui n'est pas candidat à une greffe de cellules souches autologue.
<b>Demandeur</b>	Seattle Genetics
<b>Fabricant</b>	Seattle Genetics
<b>Date de l'avis de conformité</b>	Le 2 janvier 2013
<b>Date de présentation de la demande</b>	Le 27 août 2018
<b>Parution de la recommandation initiale</b>	Le 4 janvier 2019
<b>Parution de la recommandation finale</b>	Le 7 mars 2019

Les ministères de la Santé provinciaux et territoriaux (à l'exception de celui du Québec) ont présidé à la création du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS, chargé d'évaluer les médicaments anticancéreux et de formuler des recommandations afin d'éclairer la prise de décisions sur le remboursement de ces médicaments. Le PPEA uniformise et clarifie l'évaluation des anticancéreux en examinant les preuves cliniques, la rentabilité et le point de vue des patients.

## Recommandation finale du CEEP

Le Comité d'experts en examen du PPEA (CEEP) formule la présente recommandation finale après avoir réexaminé la recommandation initiale et la rétroaction des parties prenantes admissibles. La recommandation finale du CEEP remplace la recommandation initiale.

Cout du médicament	
Cout approximatif du médicament par patient :	<p>Le brentuximab védotine coûte 4 840 \$ la fiole de 50 mg.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>À la dose recommandée de 1,8 mg/kg par la voie intraveineuse toutes les 3 semaines, le cout du traitement par le brentuximab védotine s'élève à : 19 360 \$ par cycle de 28 jours.</li> </ul>

<b>Recommandation du CEEP</b>	<p>Le CEEP recommande de ne pas rembourser le brentuximab védotine dans le traitement du lymphome de Hodgkin (LH) après l'échec de deux protocoles de polychimiothérapie chez l'adulte âgé de 18 ans ou plus qui n'est pas candidat à une greffe de cellules souches autologue (GCSA).</p> <p>Le Comité formule cette recommandation, car il n'est pas convaincu que le brentuximab védotine procure un bénéfice clinique net comparativement à la monochimiothérapie au vu des limites des données probantes provenant de l'essai clinique de phase IV disponible. Bien qu'il y ait un grand besoin d'options thérapeutiques plus efficaces dans ce contexte et que le brentuximab védotine exerce une activité antitumorale, les données probantes disponibles demeurent éminemment incertaines quant aux résultats importants dans la prise de décision, notamment le taux de GCSA subséquentes, la survie globale (SG) et la survie sans progression (SSP). De plus, il est impossible de déterminer l'efficacité relative du brentuximab védotine par rapport aux options thérapeutiques offertes à l'heure actuelle en raison de l'absence de données comparatives robustes sur des résultats importants dans la prise de décision.</p> <p>Le brentuximab védotine correspond aux attentes et aux valeurs des patients en ce qu'il constitue une option thérapeutique supplémentaire, qu'il exerce une activité antitumorale et que ses effets secondaires sont maîtrisables. Cependant, le Comité est dans l'impossibilité de se prononcer quant à l'ampleur du bénéfice que procure le brentuximab védotine ou de déterminer son effet sur la qualité de vie (QDV) des patients, car l'essai clinique disponible ne mesure pas ce paramètre.</p> <p>Le Comité conclut que le brentuximab védotine, au prix indiqué, n'est probablement pas rentable comparativement à la monochimiothérapie en raison du caractère incertain des données cliniques disponibles.</p>
<b>Prochaines étapes possibles pour les parties prenantes</b>	<p><b>Possibilité de présenter une nouvelle demande d'examen</b></p> <p>De nouvelles données cliniques sur la comparaison entre le brentuximab védotine et les options offertes à l'heure actuelle dans le traitement du LH après l'échec de deux traitements chez l'adulte qui n'est pas candidat à une GCSA pourraient constituer le fondement d'une nouvelle demande d'évaluation au PPEA si elles englobaient des données sur l'efficacité comparative importantes dans la prise de décision, notamment sur la SSP, la SG et la QDV.</p> <p><b>Accès au brentuximab védotine pour les patients inadmissibles à une GCSA</b></p> <p>Le remboursement du brentuximab védotine prescrit à des patients qui ne sont pas des candidats à une GCSA n'est pas uniforme au Canada; il s'ensuit d'importants écarts de traitement des patients inadmissibles à une GCSA dans la plupart des provinces.</p>

## Résumé des délibérations du CEEP

En vertu du [cadre de délibération du CEEP](#), la recommandation au sujet du remboursement d'un médicament se fonde sur quatre critères :

<b>Le bénéfice clinique</b>	<b>Les valeurs et les attentes des patients</b>
<b>L'évaluation économique</b>	<b>La faisabilité de l'adoption</b>

Le lymphome de Hodgkin représente environ 8 % à 10 % des cas de lymphome. L'âge médian au diagnostic dans la plupart des cas va de 35 à 40 ans; près de 15 % des personnes atteintes d'un LH ont plus de 60 ans. Chaque année, l'on dénombre près de 900 nouveaux cas de LH au Canada, et environ 160 Canadiens ou Canadiennes décèdent des suites de ce cancer. Si la maladie est récidivante ou réfractaire, la GCSA offre la meilleure chance de guérison. Toutefois, elle ne constitue pas une option envisageable si la maladie est chimiorésistante, si la maladie progresse après une chimiothérapie de sauvetage ou si le patient est d'âge avancé (plus de 70 ans), surtout s'il est atteint de plusieurs affections. Le traitement du patient inadmissible à une GCSA est essentiellement à visée palliative, destiné à maîtriser les symptômes, par la chimiothérapie ou la radiothérapie. S'ensuit une discussion approfondie sur le besoin de traitements plus efficaces et moins toxiques pour cette population de patients.

Au réexamen de sa recommandation initiale, le Comité aborde la rétroaction du demandeur selon laquelle le brentuximab védotine comble un besoin médical important pour les patients atteints d'un LH qui ne sont pas admissibles à une GCSA. En accord avec le demandeur, le CEEP rappelle le grand besoin à combler pour cette population de patients sachant que les options thérapeutiques actuelles se limitent à la participation à un essai clinique, à la monochimiothérapie palliative ou au traitement symptomatique optimal (TSO). Il convient également que la présente recommandation finale négative peut donner lieu à un accès inéquitable aux options thérapeutiques subséquentes, comme le pembrolizumab indiqué après l'échec du traitement par le brentuximab védotine chez les patients qui ne sont pas candidats à une GCSA. Cependant, en raison du caractère incertain des données probantes issues de l'essai clinique de phase IV non comparatif disponible, le Comité ne peut tirer de conclusion quant à l'ampleur du bénéfice que procure le brentuximab védotine et il n'est pas certain que l'anticinéoplasique répond au besoin d'options thérapeutiques plus efficaces dans cette population de patients.

Le Comité délibère à propos des résultats d'un essai clinique de phase IV multicentrique et à un seul groupe évaluant l'efficacité du brentuximab védotine dans le traitement du LH récidivant ou réfractaire exprimant l'antigène CD30 (CD30 positif) chez des patients qui ne sont pas candidats à une greffe de cellules souches (GCS) ou à une polychimiothérapie. La population de l'essai ne correspond pas exactement à la population dont il est question dans le critère de remboursement demandé; l'essai clinique compte des patients chez qui au moins un régime de polychimiothérapie a échoué, tandis que le critère de remboursement précise l'échec de deux traitements à tout le moins. Ce qui est le cas de la moitié de la population de l'essai clinique, mais les résultats sur l'efficacité dans ce sous-groupe ne sont pas disponibles même après les avoir demandés au fabricant. De plus, selon le critère de remboursement demandé, la population visée est celle chez qui deux traitements ont échoué et qui n'est pas admissible à une GCSA en raison soit de l'absence de réponse à un traitement de sauvetage avant la GCSA, soit de l'âge avancé ou d'affections concomitantes. Au réexamen de sa recommandation initiale, le Comité se penche sur la rétroaction du demandeur voulant que la phrase susmentionnée soit révisée pour préciser que le critère de remboursement demandé ne s'applique pas au traitement de deuxième intention chez les patients inadmissibles à une GCSA en raison de l'âge avancé ou d'affections concomitantes. Le Comité est d'accord avec le demandeur sur le fait que la population visée selon le critère de remboursement demandé est celle qui a subi un échec à deux traitements antérieurs et qui n'est pas admissible à une GCSA, quel que soit le motif de cette inadmissibilité. Il a donc révisé la phrase pour inclure « après l'échec de deux traitements ou plus. »

Toutefois, comme le nombre de patients de l'essai qui appartiennent à ce dernier sous-groupe n'a pu être confirmé par le demandeur, le Comité partage l'avis du groupe d'orientation clinique (GOC) qui estime, d'après le petit nombre de patients de plus de 65 ans dans l'essai, que la plupart des patients se rangent dans le premier sous-groupe, à savoir des patients inadmissibles à la greffe en raison de l'absence de réponse au traitement de sauvetage précédant la GCSA. Bien que l'on observe une réponse tumorale objective au brentuximab védotine, l'essai clinique de phase IV comme source de données cliniques qui éclaireraient les délibérations du Comité a ses limites. Plus précisément, les limites inhérentes à des analyses de données descriptives sans mise à l'épreuve d'hypothèses en bonne et due forme, à la petite taille de l'effectif et à l'absence de données sur le sous-groupe de patients chez qui deux traitements ou plus ont échoué.

De plus, le CEEP souligne l'incertitude au sujet des taux de GCSA subséquente, car pour bon nombre de patients, la maladie a évolué pendant le traitement par le brentuximab védotine, et ces patients ont subi une GCSA après avoir

reçu d'autres traitements. L'essai de phase IV s'est déroulé exclusivement dans des centres de l'Union européenne où la pratique quant au critère de chimiosensibilité utilisé pour déterminer l'admissibilité à la greffe et quant à la place du brentuximab védotine dans l'ordre des chimiothérapies peut être différente. Au réexamen de sa recommandation initiale, le Comité se penche sur la rétroaction du groupe de défense des patients qui souligne la possibilité que le traitement par le brentuximab védotine fasse en sorte que le patient inadmissible à la greffe, traitement curatif dans cette population de patients jeunes, le devienne. Mais les taux de GCSA subséquente rapportés par l'essai clinique de phase IV disponible sont incertains. Seuls 10 des 28 patients qui ont été greffés après le traitement par le brentuximab védotine l'ont été tout de suite après ce traitement. Dans la majorité des cas ( $n = 15/28$ ), la maladie a évolué pendant le traitement par le brentuximab védotine; ces patients ont pu passer à la greffe après avoir reçu un autre traitement. Le Comité a demandé à connaître les types de traitements subséquents qu'ont reçus ces patients, mais aucune information à ce sujet ne lui a été transmise par le demandeur. Par conséquent, le CEEP conclut à l'impossibilité de répondre à la question de savoir dans quelle mesure ces GCSA subséquentes peuvent être attribuées au brentuximab védotine.

De plus, le Comité ne peut déterminer l'efficacité relative du brentuximab védotine par rapport aux options thérapeutiques offertes actuellement en raison de l'absence de données comparatives robustes directes ou indirectes sur des résultats en matière d'efficacité qui sont importants dans la prise de décision, notamment le taux de GCSA subséquentes, la SG et la SSP. L'essai clinique examiné ne peut offrir d'estimation définitive de l'efficacité et rien ne dit avec certitude que les résultats observés dans cet essai clinique de phase IV se reproduiront dans des essais cliniques plus rigoureux ou en réalité dans la pratique clinique. Au réexamen de sa recommandation initiale, le Comité aborde la rétroaction de cliniciens inscrits qui estiment qu'il est déraisonnable d'être si strict pour ce qui est des données probantes au sujet d'un nouveau traitement, rendu à ce point dans la prise en charge de la maladie, alors que les données cliniques sont limitées en raison de l'absence de vastes essais cliniques prospectifs à répartition aléatoire et que la pratique clinique s'inspire d'études de phase II, de registres de patients ou de l'expertise des établissements. Le Comité convient de la rareté des données probantes de grande qualité dans le présent contexte thérapeutique, mais en tant qu'entité d'évaluation des technologies de la santé, il est de sa responsabilité de veiller à ce que l'évaluation des données probantes sur de nouvelles thérapies en vue d'une recommandation au sujet de leur remboursement par le secteur public soit effectuée avec toute la rigueur possible afin d'en démontrer l'efficacité, l'innocuité et la rentabilité. Il rappelle le haut degré d'incertitude quant à l'ampleur du bénéfice clinique du brentuximab védotine en raison des limites des données probantes issues de l'essai clinique de phase IV disponible.

L'effet du brentuximab védotine sur la QDV des patients inadmissibles à la GCSA est inconnu, car il n'a pas été mesuré dans l'essai clinique. Au réexamen de sa recommandation initiale, le CEEP se penche sur la rétroaction du demandeur voulant que la phrase ci-dessus soit révisée comme suit « dans la population inadmissible à la GCSA ». Le Comité a accédé à cette demande.

Pour ce qui est du profil d'innocuité du brentuximab védotine, il est difficile d'interpréter les événements attribuables au brentuximab védotine dans l'essai clinique de phase IV au devis à un seul groupe et sans répartition aléatoire, tous les patients recevant le même traitement. Les événements indésirables apparus au traitement les plus fréquents, tous grades confondus, sont la neuropathie périphérique, la pyrexie, la diarrhée et la neutropénie. Au terme du traitement, plus de la moitié des patients ont vu disparaître les symptômes de neuropathie périphérique. À l'instar du GOC et des cliniciens inscrits, le CEEP convient que, pour ce qui est de la toxicité observée dans l'essai clinique de phase IV, le brentuximab védotine se compare favorablement aux chimiothérapies offertes actuellement dans le traitement du LH après l'échec de deux traitements, qu'il est sûr et que les effets toxiques peuvent être atténués en modifiant la dose.

Le CEEP souligne l'important besoin d'options thérapeutiques dans ce contexte, les patients jeunes, inadmissibles à la GCSA, sont considérés comme étant incurables, sans autre option de traitement valable. Le traitement qui susciterait une réponse thérapeutique pourrait permettre au patient de recevoir une greffe, l'ultime mesure curative dans ces cas. Cependant, parce que les résultats de l'essai clinique de phase IV disponible sont éminemment incertains, le Comité ne peut conclure avec assurance que le brentuximab védotine vient combler ce besoin d'options de traitement efficaces dans ces cas précis.

Somme toute, le CEEP n'est pas en mesure de conclure à un bénéfice clinique net du brentuximab védotine comparativement à une monochimiothérapie en raison des limites des données probantes provenant de l'essai de phase IV disponible. Même si de son côté le GOC en arrive à une conclusion positive, s'il existe un important besoin d'options thérapeutiques plus efficaces dans ce contexte et si le brentuximab védotine exerce une activité antitumorale, les données probantes disponibles sur des résultats importants dans la prise de décision, dont le taux de GCSA subséquentes, la SG et la SSP, sont empreintes d'une incertitude considérable. De plus, il est impossible de déterminer l'efficacité relative du brentuximab védotine par rapport aux options thérapeutiques offertes à l'heure actuelle en raison de l'absence de données comparatives robustes sur des paramètres d'efficacité importants dans la prise de décision.

Le Comité examine la rétroaction d'un groupe de défense de patients. La majorité des patients traités par le brentuximab védotine mentionnent que le médicament a eu un effet favorable sur leur santé et leur bien-être. Les patients sont tout à fait disposés à tolérer beaucoup d'effets secondaires pour une possibilité de rémission ou de guérison. Les effets secondaires les plus fréquents sont la fatigue et la neuropathie périphérique. Il est important pour les patients d'avoir accès à des traitements plus efficaces qui leur offrent un choix élargi et le moins d'effets secondaires possible. Le Comité convient que le brentuximab védotine correspond aux attentes et aux valeurs des patients en ce qu'il constitue une option thérapeutique supplémentaire, qu'il exerce une activité antitumorale et que ses effets secondaires sont maîtrisables. Cependant, il est dans l'impossibilité de se prononcer quant à l'ampleur du bénéfice que procure le brentuximab védotine comparativement aux options thérapeutiques offertes à l'heure actuelle.

Le CEEP se penche sur le rapport cout/efficacité du brentuximab védotine dans le traitement du LH après l'échec d'au moins deux polychimiothérapies chez le patient qui n'est pas candidat à une GCSA et il conclut qu'au prix indiqué, le médicament n'est vraisemblablement pas rentable comparativement à la gemcitabine. Par suite de sa propre analyse du rapport cout/efficacité, le groupe d'orientation économique (GOE) a choisi de présenter un rapport cout/efficacité différentiel (RCED) à la limite inférieure sans préciser une limite supérieure en raison de l'incertitude des données probantes issues de l'essai clinique de phase IV non comparatif disponible. Par ailleurs, le RCED de référence soumis par le fabricant est inférieur au RCED estimé par le GOE comme étant la limite inférieure. Cela s'explique par deux facteurs :

- Raccourcissement de l'horizon temporel pour tenir compte de l'incertitude des estimations de la survie fondées sur l'extrapolation de données d'un essai à court terme et pour être conforme à d'autres évaluations du PPEA.
- Choix d'une autre courbe paramétrique pour la survie après la GCS par le GOE qui a opté pour la loi de distribution gamme généralisée illustrant un déclin de la survie avec le temps qui correspond à l'opinion du GOC voulant que le risque de mortalité soit accru dans cette population de patients même après une GCS.

Les analyses soumises comportent plusieurs autres limites, en particulier l'absence de données comparatives sur l'efficacité clinique, ce qui suscite de l'incertitude quant à l'efficacité relative du brentuximab védotine par rapport à la gemcitabine. Pour pallier l'absence de telles données, le demandeur a présenté une comparaison de traitements indirecte naïve incorporant les résultats en matière d'efficacité du traitement antérieur le plus récent des patients admis à l'essai clinique de phase IV soumis. Bien que cette comparaison indique que le brentuximab védotine est plus efficace que la gemcitabine, ce résultat est à interpréter avec prudence, car le demandeur n'a pu fournir d'information exhaustive sur la méthodologie appliquée pour produire les résultats et collecter cette donnée. De plus, même si les patients étaient autorisés à passer à d'autres traitements après la greffe, le modèle ne comprend pas de traitements subséquents ni leur cout. Ainsi, l'estimation de la survie tient compte de tout bénéfice de ces traitements, le cas échéant, mais fait abstraction du cout de ces traitements. Dans l'ensemble, le Comité entérine les analyses du GOE et est d'accord avec lui au sujet des limites qu'il a cernées dans le modèle économique. Donc, il conclut que le brentuximab védotine, au prix indiqué, n'est vraisemblablement pas rentable comparativement à la gemcitabine.

Le CEEP aborde la question de la faisabilité de la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement du brentuximab védotine dans le traitement du LH après l'échec de deux protocoles de polychimiothérapie chez des patients qui ne sont pas des candidats à une GCSA. Le Groupe consultatif provincial (GCP) souhaite obtenir des précisions sur la séquence des traitements et sur la possibilité de généraliser les résultats de l'essai de phase IV à certains sous-groupes de patients atteints d'un LH qui ne sont pas inclus dans cet essai. Le brentuximab védotine coûte cher et l'analyse d'impact budgétaire à l'échelle du Canada sous-estime probablement son impact budgétaire. Cette analyse a une limite importante, soit l'hypothèse voulant que la proportion de patients admissibles à une GCSA soit de 80 %. Selon le GOC, cette proportion est plutôt de l'ordre de 70 %. Si la proportion de patients admissibles à une GCSA est ramenée à 70 %, l'impact budgétaire différentiel s'accroît d'environ 50 %. De plus, si l'on augmente à 30 % la proportion de patients atteints d'un LH qui ne répond pas au traitement de première intention (maladie récidivante ou réfractaire), l'impact budgétaire différentiel du brentuximab védotine en trois ans s'en trouve augmenté d'environ 87 %. En définitive, le Comité conclut que l'impact budgétaire est vraisemblablement sous-estimé.

## CONTEXTE DE LA NOUVELLE DEMANDE D'EXAMEN

Le 14 mars 2013, le Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS a reçu une demande d'examen du brentuximab védotine (Adcetris) dans le traitement du lymphome de Hodgkin (LH) après l'échec d'une greffe de cellules souches autologue (GCSA) ou de deux traitements chez les patients qui ne sont pas candidats à la GCSA. La recommandation finale du Comité d'experts en examen du PPEA (CEEP) a paru le 29 août 2013.

- Cette recommandation finale va comme suit :
  - Financer le brentuximab védotine dans le traitement du LH qui récidive après une GCSA.
  - Ne pas financer le brentuximab védotine dans le traitement du LH qui a récidivé après deux protocoles de polychimiothérapie chez les patients qui ne sont pas candidats à une GCSA.
- Dans sa nouvelle demande d'examen, le demandeur offre de nouveaux renseignements sur le brentuximab védotine dans le traitement du LH après l'échec de deux protocoles de polychimiothérapie chez des patients qui ne sont pas candidats à la GCSA. Ces nouveaux renseignements comprennent :
  - de nouvelles données sur l'efficacité et l'innocuité provenant d'un essai clinique de phase IV en cours;
  - une évaluation économique révisée en fonction de ces nouvelles données.

## LES PREUVES EN BREF

Le Comité d'experts en examen (CEEP) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS a délibéré sur ce qui suit :

- une revue systématique du PPEA;
- des volets du rapport d'orientation clinique précisant le contexte clinique;
- une évaluation du modèle économique et de l'analyse d'impact budgétaire du fabricant;
- les conseils des groupes d'orientation clinique et économique du PPEA;
- les observations d'un groupe de défense des intérêts des patients, Lymphome Canada;
- les commentaires de cliniciens inscrits;
- les commentaires du Groupe consultatif provincial (GCP) du PPEA.

Des commentaires sur la recommandation initiale du CEEP transmis par :

- un groupe de défense des patients, Lymphome Canada;
- des cliniciens inscrits;
- le GCP;
- le demandeur, Seattle Genetics.

Dans sa recommandation initiale, le CEEP préconise de ne pas rembourser le brentuximab védotine dans le traitement du lymphome de Hodgkin (LH) après l'échec de deux protocoles de polychimiothérapie ou plus chez l'adulte âgé de 18 ans ou plus qui n'est pas candidat à une greffe de cellules souches autologue (GCSA).

D'après la rétroaction à propos de cette recommandation initiale, le GCP et un clinicien inscrit l'appuient, alors que le groupe de défense des patients, l'autre clinicien inscrit et le demandeur sont en désaccord avec le CEEP.

## Bénéfice clinique global

### Portée de la revue systématique du PPEA

Le but de la revue systématique consiste à évaluer l'efficacité et l'innocuité du brentuximab védotine (Adcetris) dans le traitement du LH après l'échec d'au moins deux protocoles de polychimiothérapie chez le patient qui n'est pas candidat à une GCSA.

### Étude retenue : un essai clinique de phase IV de petite taille

La revue systématique du PPEA porte sur un essai clinique de phase IV en cours, multicentrique et à un seul groupe (étude C25007) qui évalue l'efficacité et l'innocuité du brentuximab védotine dans le traitement du LH CD30 positif récidivant ou réfractaire (R/R) chez des patients qui ne sont pas candidats à une greffe de cellules souches (GCS) ou à une polychimiothérapie. L'étude a été conçue pour remplir une exigence prévue à l'autorisation de commercialisation conditionnelle dans l'Union européenne.

Dans ses commentaires au sujet de la recommandation initiale, le demandeur mentionne que d'autres pays (Australie et Royaume-Uni) ont convenu de financer le brentuximab védotine sur la foi de données probantes similaires à celles soumises au PPEA et de données probantes collectées en situation réelle d'utilisation (données concrètes) sur le brentuximab védotine dans le traitement du LH chez des patients inadmissibles à la greffe. Il a transmis au PPEA 10 articles renfermant des données concrètes sur le brentuximab védotine dans le traitement du LH récidivant/réfractaire (dont 7 sont des articles qu'il a présentés lors de sa première demande d'examen). À cela, l'équipe de spécialistes de la méthodologie du PPEA répond qu'aucun de ces 10 articles sur des données concrètes ne satisfait les critères de sélection établis pour les besoins de la recherche documentaire systématique du PPEA en raison de leur devis rétrospectif.

Dans sa rétroaction au sujet de la recommandation initiale, le GCP précise qu'il y a une autre source de données

concrètes sur le brentuximab védotine dans le traitement du LH chez les patients qui ne sont pas candidats à la greffe, citant l'article de Pellegrini et coll. (2017) « *Italian real life experience with brentuximab vedotin: results of a large observational study on 234 relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma.* » L'équipe de spécialistes de la méthodologie du PPEA précise qu'effectivement l'étude observationnelle de Pellegrini et coll. (2017) a été recensée lors de la recherche documentaire systématique du PPEA, mais a été exclue en raison de son devis rétrospectif, conformément aux critères de sélection.

La population de l'essai ne correspond pas exactement à la population dont il est question dans le critère de remboursement demandé; l'essai clinique compte des patients chez qui au moins un régime de polychimiothérapie a échoué, tandis que le critère de remboursement précise l'échec de deux traitements à tout le moins. Ce qui est le cas de la moitié de la population de l'essai clinique, mais les résultats sur l'efficacité dans ce sous-groupe ne sont pas disponibles même après les avoir demandés au fabricant. Selon le critère de remboursement demandé, la population visée est celle chez qui n'est pas admissible à une GCSA en raison soit de l'absence de réponse à un traitement de sauvetage avant la GCSA, soit de l'âge avancé ou d'affections concomitantes. Toutefois, comme le nombre de patients de l'essai qui appartiennent à ce dernier sous-groupe n'a pu être confirmé par le demandeur, le GOC estime que, d'après le petit nombre de patients de plus de 65 ans dans l'essai, il est probable que la plupart des patients se rangent dans le premier sous-groupe, à savoir des patients inadmissibles à la greffe en raison de l'absence de réponse au traitement de sauvetage précédant la GCSA.

### Population étudiée : âge médian de 32 ans, plus d'un traitement antérieur pour 82 % des patients

Les principaux critères d'admissibilité à l'essai clinique sont l'âge minimal de 18 ans, la confirmation histologique d'un LH classique CD30 positif R/R et un indice fonctionnel ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 à 1. En outre, les patients devaient avoir reçu au moins une chimiothérapie systémique et ne pas pouvoir se prêter à une GCS ou à une polychimiothérapie conformément aux critères suivants :

- maladie évolutive durant la polychimiothérapie de première intention;
- maladie évolutive dans les 90 jours de la réponse complète ou de la réponse complète non confirmée à la polychimiothérapie ou à la radiothérapie de première intention;
- récurrence après deux protocoles de chimiothérapie à tout le moins, dont un traitement de sauvetage préalable à la GCS.

L'essai clinique a exclu les patients traités déjà par le brentuximab védotine et les patients qui ont subi une GCSA ou une allogreffe de cellules souches.

L'étude C25007 compte 60 patients provenant de 18 établissements en Europe et en Asie. Le brentuximab védotine est administré à la dose de 1,8 mg/kg par la voie intraveineuse toutes les trois semaines pendant 16 cycles au maximum ou jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques intolérables. En présence d'une réponse complète (RC), d'une réponse partielle ou de stabilité de la maladie, le médicament est administré pendant 8 cycles au minimum. Les patients qui manifestent un TRO et deviennent admissibles à une GCS après quatre cycles de brentuximab védotine peuvent cesser le médicament et passer à la GCS. Le demandeur n'a pu confirmer si les patients qui sont passés à la GCS ont reçu le brentuximab védotine en traitement de consolidation après la greffe. Les patients de l'essai ont reçu le médicament pendant un nombre de cycles médian de 7 (gamme de 1 à 16), et 13 % des patients l'ont reçu pendant le nombre maximal de cycles (16).

L'âge médian des patients est de 32 ans (gamme de 18 à 75) et 92 % des patients ont moins de 65 ans. La majorité des patients sont des hommes (60 %) de race blanche (70 %) qui ont un indice fonctionnel ECOG de 1 (55 %). La proportion de patients au stade Ann Arbor II, III ou IV de la maladie est respectivement de 35 %, 27 % et 30 %. Respectivement 37 % et 7 % des patients présentent une atteinte extraganglionnaire ou de la moelle osseuse. Les patients ont reçu deux traitements antérieurs en médiane (gamme de 1 à 7) et 82 % des patients ont reçu plus d'un traitement auparavant. Bien que le demandeur n'ait pu fournir la liste complète de tous les types de traitements reçus par les patients avant l'admission à l'étude, les chimiothérapies antérieures courantes chez ces patients sont la doxorubicine, la bléomycine, la vinblastine et la dacarbazine (ABVD, 93 %), l'ifosfamide, le carboplatine et l'étoposide (ICE, 43 %) et la dexaméthasone, la cytarabine et le cisplatine (DHAP, 22 %). Pour ce qui est des traitements non systémiques antérieurs, 42 % des patients ont subi une radiothérapie et 15 % une intervention chirurgicale dans le cadre d'un traitement du LH. Pour 67 % des patients (n = 40) de l'essai clinique, la maladie évolutive est la meilleure réponse au dernier traitement antérieur.

Au moment de leur admission à l'étude, les patients sont considérés comme étant inadmissibles à une GCS ou à une polychimiothérapie en raison d'une maladie évolutive durant la polychimiothérapie de première intention pour 32 % d'entre eux (n = 19), d'une maladie évolutive dans les 90 jours d'une réponse complète ou d'une réponse complète

non confirmée à une polychimiothérapie ou à une radiothérapie pour 18 % d'entre eux (n = 11) ou d'une récurrence après deux régimes de chimiothérapie ou plus pour 50 % d'entre eux (n = 30).

Tous les patients ont reçu le brentuximab védotine et ont cessé ce traitement tôt ou tard. Les principaux motifs de cessation sont d'abord la maladie évolutive (55 %), puis la GCS (15 %) et la fin du traitement de 16 cycles (13 %). Des patients ont cessé le traitement par le médicament à l'étude en raison d'événements indésirables apparus au traitement (5 %), d'une détérioration symptomatique (5 %) ou pour d'autres motifs (7 %). De tous les patients, 70 % (n = 42) ont subi un traitement après le brentuximab védotine. L'essai clinique est toujours en cours, 60 % des patients (n = 36) étant présents au suivi à long terme.

### Principaux résultats quant à l'efficacité : taux de réponse objective et GCSA après le traitement par le brentuximab védotine : ampleur du bénéfice comparatif incertaine

L'efficacité du brentuximab védotine est évaluée dans la population vue sous l'angle de l'intention de traiter (IT) et dans divers sous-groupes de patients qui, cependant, ne correspondent pas à la population de patients visée au critère de remboursement demandé ici. Le PPEA n'a pu obtenir les résultats en matière d'efficacité chez les patients ayant reçu deux thérapies systémiques ou plus avant l'admission à l'étude (population de patients dont il est question dans le critère de remboursement demandé), le demandeur ne pouvant les lui fournir en raison d'une entente d'échange de données entre Seattle Genetics et Takeda.

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité examiné par le CEEP, et le principal critère d'évaluation de l'essai clinique, est le TRO déterminé par un centre indépendant (CI); les principaux critères d'évaluation secondaires sont la proportion de patients passant à la GCS (GCSA ou allogreffe) après le traitement par le brentuximab védotine, la survie sans progression selon le CI (SSP-CI) et la survie globale (SG). Outre l'estimation de la SSP, l'essai clinique prévoit une analyse de corrélation comparant la SSP des patients après leur plus récent traitement avant l'admission à l'étude et la SSP avec le brentuximab védotine, évaluée par l'investigateur. Le PPEA a demandé en vain de connaître la méthodologie de cette analyse.

La réponse tumorale est déterminée conformément aux critères International Working Group Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma (IWGRRCLM) et elle est évaluée au début de l'étude et aux cycles 2, 4, 7, 10, 13 et 16. Les analyses statistiques des données de l'essai sont de nature descriptive sans mise à l'épreuve d'hypothèses en bonne et due forme. Des analyses par sous-groupes exploratoires sont effectuées pour estimer le TRO-CI selon le sexe, la race, le poids ( $\leq 100$  kg versus  $> 100$  kg), le nombre de régimes antérieurs (un versus deux ou plus), l'indice ECOG initial (0 versus 1) et les symptômes B (présents versus absents).

La durée de suivi médiane sur laquelle se fonde l'analyse primaire de l'efficacité n'est pas mentionnée et n'a pas été confirmée par le demandeur. À la date de collecte des données (le 24 mai 2016), le TRO-CI dans la population en IT était de 50 % (n = 30; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 37 % à 63 %); une réponse complète ou une réponse partielle sont observées chez respectivement 12 % (n = 7) et 38 % (n = 23) des patients. Le TRO-CI va de 20 % à 61 % dans les sous-groupes de patients prédéterminés susmentionnés. Le TRO-CI chez les patients ayant reçu un traitement antérieur ou plus est de 51 % (n = 25/49).

Des 60 patients considérés comme n'étant pas des candidats à une GCS ou à une polychimiothérapie à l'admission à l'étude, 47 % (n = 28) ont pu recevoir une GCS, une GCSA dans tous les cas, tandis qu'un patient a également reçu une allogreffe. Des 28 patients passant à une GCS, 21 % (n = 6) ont reçu un traitement avant l'étude et six cycles (médiane; gamme de 4 à 6) de brentuximab védotine, alors que les autres (79 %; n = 22) ont reçu deux traitements antérieurs ou plus et sept cycles (médiane; gamme de 4 à 16) de brentuximab védotine. La GCSA a eu lieu immédiatement après le traitement par le brentuximab védotine chez 17 % des patients (n = 10); en dépit de la demande du PPEA, le demandeur n'a pas précisé le nombre de traitements antérieurs chez ces patients ni le nombre de cycles médian de brentuximab védotine. Pour 30 % des patients (n = 18), la GCSA a suivi un traitement reçu après le brentuximab védotine; la plupart de ces patients ont cessé le brentuximab védotine en raison d'une maladie évolutive (n = 15) et sont passés à un autre traitement avant la GCSA. Le demandeur n'a pas accédé à la requête du PPEA qui souhaitait connaître le nombre de cycles médian de brentuximab védotine et la nature du traitement subséquent reçu par ces patients.

Au cours d'un suivi médian de 6,9 mois, 39 événements relevant de la SSP (maladie évolutive ou décès) se produisent dans la population en IT et la SSP médiane selon le CI est de 4,8 mois (IC à 95 % de 3,0 à 5,3). Dans l'analyse de corrélation de la SSP, la SSP médiane évaluée par l'investigateur en fonction du traitement antérieur le plus récent est estimée à 4,1 mois (IC à 95 % non indiqué) comparativement à 5,0 mois (IC à 95 % non indiqué) pour le brentuximab védotine. Le rapport des risques instantanés estimatif de cette comparaison est de 0,66 (IC à 95 % de 0,45 à 0,98;  $P = 0,037$ ), ce qui laisse entrevoir une amélioration de 34 % de la SSP avec le brentuximab védotine par rapport au traitement antérieur à l'admission à l'étude. Au cours d'un suivi médian de 16,6 mois, 12 décès (20 %) surviennent dans la population en IT, la SG médiane n'est pas atteinte et la SG en un an est de 86 %.

## Résultats rapportés par les patients : qualité de vie pas évaluée

L'essai clinique C25007 n'évalue pas la qualité de vie (QDV) rapportée par les patients.

### Innocuité : effets secondaires maîtrisables

L'analyse de l'innocuité porte sur tous les patients de l'essai clinique et ses résultats sont présentés sous la forme des événements indésirables apparus au traitement (EIAT) tous grades confondus survenant chez  $\geq 10\%$  des patients et des EIAT de grade 3 ou 4 se produisant chez  $\geq 2\%$  des patients. L'incidence des EIAT tous grades confondus est de 87 %, dont 68 % seraient attribuables au médicament à l'étude, et 35 % des patients subissent des EIAT de grade 3 ou 4, 18 % étant attribuables au médicament à l'étude. Pour ce qui est des événements indésirables graves (EIG), 18 % des patients en subissent, et 5 % sont reliés au médicament à l'étude. Les EIAT tous grades confondus les plus fréquents sont la neuropathie périphérique (35 %), la pyrexie (18 %), la diarrhée (10 %) et la neutropénie (10 %). Les EIAT de grade 3 ou 4 les plus fréquents sont la neutropénie, l'anémie (3 de chaque grade), la pyrexie et la dorsalgie (2 de chaque grade). Des EIAT liés à la perfusion surviennent chez 7 % des patients. Le demandeur n'a pu préciser si des patients ont manifesté une neutropénie fébrile. Des EIAT ont donné lieu à une modification de la dose chez 25 % des patients et à l'arrêt du traitement chez 5 % des patients. Un décès survient pendant l'étude, des suites d'un choc septique dans les 30 jours de la dernière dose de brentuximab védotine; le décès est considéré comme étant relié au médicament à l'étude.

Dans l'ensemble, 35 % des patients (n = 21) sont aux prises avec de la neuropathie périphérique (grade 1 : 22 %; grade 2 : 10 %; grade 3 : 3 %) et les symptômes ont été attribués au médicament à l'étude pour 32 % d'entre eux. Le délai médian d'apparition de la neuropathie périphérique est de 9,4 semaines (gamme de 0,6 à 39,1). Au terme du traitement/dernier suivi, les symptômes ont complètement disparu chez 57 % de ces patients, alors qu'ils sont encore présents chez 43 % de ces patients (grade 1 : 24 %; grade 2 : 14 %; grade 3 : 5 %).

### Limites : pas de données comparatives directes entre le brentuximab védotine et l'option de référence (monochimiothérapie par gemcitabine)

Les données sur la SSP et le taux de réponse pour ce qui est de la monochimiothérapie proviennent de l'essai clinique C25007, à savoir l'efficacité du traitement antérieur le plus récent avant l'admission à l'étude de phase IV. Une analyse prédéterminée compare la SSP attribuable au traitement antérieur le plus récent avant l'admission à l'étude et la SSP par suite du traitement par le brentuximab védotine. Les taux de réponse sont tirés directement de l'essai clinique C25007 sans plus d'analyses. Les résultats de ces analyses sont à interpréter avec prudence, car le demandeur n'a pas offert d'information exhaustive sur la méthodologie de la génération des résultats et de la collecte des données.

### Besoin et fardeau de la maladie : options de traitement limitées pour des patients jeunes

Chaque année au Canada, il y a environ 900 nouveaux cas de LH et près de 160 décès des suites de cette maladie. En dépit d'un excellent taux de rémission complète avec la polychimiothérapie ABVD ( $> 95\%$  des cas localisés et  $> 80\%$  des cas de maladie avancée), près de 10 % à 15 % des patients au stade précoce de la maladie et près de 30 % des patients au stade avancé de la maladie subiront une récidence. La GCSA demeure la meilleure possibilité de guérison de la maladie R/R; cependant, seuls les patients dont la maladie est chimiosensible y sont admissibles. De 20 % à 30 % des patients atteints d'un LH ne sont pas admissibles à la GCSA en raison de l'échec de deux polychimiothérapies ou plus. Les patients qui ne sont pas des candidats à la GCSA en raison de l'âge ou d'affections concomitantes sont peu nombreux ( $< 5\%$ ). À ce moment-là, la prise en charge est surtout à visée palliative et comprend la chimiothérapie ou la radiothérapie pour maîtriser les symptômes. Au réexamen de sa recommandation initiale, le Comité aborde la rétroaction des cliniciens inscrits voulant que les effets toxiques de la chimiothérapie classique dans cette population soient dévastateurs. En effet, la chimiothérapie dans cette population de patients est associée à une toxicité importante, à l'administration de la chimiothérapie à l'hôpital ou à l'hospitalisation pour prendre en charge les effets toxiques, à un faible taux de réponse, à une brève SSP et probablement à une détérioration de la qualité de vie liée à la santé. En outre, le GOC estime que les effets toxiques de la chimiothérapie peuvent entraîner des complications qui élimineront la possibilité de traitements subséquents et entraveront la collecte de cellules souches. Le Comité conclut au grand besoin de traitements plus efficaces et moins toxiques pour ces patients.

### Commentaires de cliniciens inscrits : Besoin à combler en matière d'options de traitement supplémentaires

Les deux cliniciens inscrits ayant transmis des observations font état du grand besoin à combler en matière d'options thérapeutiques supplémentaires dans le traitement du LH après l'échec de deux schémas de polychimiothérapie chez les patients qui ne sont pas candidats à la GCSA. L'un d'eux met en relief les deux sous-groupes de patients inadmissibles à la GCSA pour lesquels le but du traitement est différent : les patients inadmissibles à la greffe en

raison de l'absence de réponse au traitement de sauvetage préalable à la greffe et les patients inadmissibles à la greffe en raison de l'âge ou d'affections concomitantes. Pour le premier sous-groupe, la GCSA pourrait amener la guérison et le brentuximab védotine pourrait permettre à ces patients de passer au traitement définitif qu'est la greffe. Pour les patients du second sous-groupe, le brentuximab védotine pourrait être le traitement privilégié en raison de son efficacité et de sa toxicité favorable par rapport aux autres options offertes. Les deux cliniciens proposent le brentuximab védotine en traitement de troisième intention des patients du premier sous-groupe et en traitement de deuxième intention des patients du second sous-groupe. L'un d'eux note que, dans certaines provinces qui ont restreint le remboursement du brentuximab védotine au traitement de patients ayant subi une GCSA, les cliniciens ne peuvent prescrire le médicament que par l'entremise d'un programme d'accès pour des raisons humanitaires, d'un régime d'assurance privé ou de la participation à un essai clinique.

## Valeurs et attentes des patients

### Valeurs des patients atteints d'un lymphome de Hodgkin : choix de traitements, efficacité du traitement et effets secondaires minimes

Pour les patients, la fatigue ou le manque d'énergie et l'enflure des ganglions lymphatiques sont les symptômes du LH altérant la QDV le plus souvent mentionnés, et Lymphome Canada précise que la fatigue est le symptôme le plus accablant pour les patients. Les patients éprouvent une grande détresse émotionnelle et mentale, et l'anxiété et l'inquiétude ont des effets dévastateurs sur leur QDV. Pour la majorité des patients, la maladie entrave leur capacité à travailler. Les patients sont soit en traitement soit en ont reçu par le passé. La plupart ont déjà reçu un schéma de chimiothérapie classique, le protocole ABVD étant le plus fréquemment utilisé. Les patients ont subi des effets secondaires importants lors de leurs traitements antérieurs (p. ex., nausée, vomissement, fatigue, perte des cheveux) ainsi que des effets secondaires à long terme reliés au traitement, qui persistent pendant plus de deux ans (p. ex., fatigue, dysfonction cognitive à la suite d'une chimiothérapie, neuropathie périphérique, aménorrhée, dysfonctionnement thyroïdien, stérilité et lésions pulmonaires). Les patients indiquent que des facteurs liés au traitement, notamment la fatigue, la capacité de tolérer le traitement, les réactions à la perfusion, la durée des perfusions et le nombre de visites à la clinique, ont un effet négatif substantiel sur leur QDV.

Selon Lymphome Canada, les aspects importants pour les patients eu égard à un nouveau traitement sont le choix de traitements, l'efficacité du traitement et les effets secondaires minimes.

### Valeurs des patients au sujet du traitement : en général, effet positif sur la santé et le bien-être, effets secondaires les plus fréquents : fatigue et neuropathie périphérique

Tous les patients traités par le brentuximab védotine consultés par Lymphome Canada (n = 14) ont subi un effet secondaire à tout le moins pendant le traitement. Les effets secondaires les plus fréquents sont la fatigue et la neuropathie périphérique. Les patients se disent volontiers prêts à tolérer des effets secondaires importants s'il y a une possibilité de rémission ou de guérison. D'après les réponses des patients, le brentuximab védotine a un impact minime ou positif sur des aspects de la QDV, notamment le travail, la famille, les relations amicales, les relations intimes, les activités ou les déplacements. Quoi qu'il en soit, plus de la moitié des patients estiment que le brentuximab védotine a eu un effet positif sur leur santé et leur bien-être.

## ÉVALUATION ÉCONOMIQUE

### Modèle économique présenté : analyse cout/efficacité et analyse cout/utilité

Le groupe d'orientation économique (GOE) du PPEA a évalué une analyse cout/utilité et une analyse cout/efficacité comparant le brentuximab védotine au traitement de référence (gemcitabine en monochimiothérapie) dans le traitement du LH après l'échec d'au moins deux protocoles de polychimiothérapie chez les patients qui ne sont pas candidats à une GCSA.

### Fondement du modèle économique : intrants cliniques et économiques

Les résultats cliniques pris en compte dans le modèle soumis sont le taux de réponse, le pourcentage de patients passant à la GCS, la SSP, la SG (avant et après la GCSA) et les EI.

Le modèle soumis prend en considération les coûts d'acquisition des médicaments, d'administration des médicaments, de perte ou gaspillage de médicament, d'utilisation de ressources médicales, de la GCS (sauf les coûts après la greffe), des EI et des soins palliatifs ou de fin de vie.

### Couts liés au médicament : cout de médicament élevé

Le brentuximab védotine coûte 4 840 \$ la fiole de 50 mg. À la dose recommandée de 1,8 mg/kg par la voie intraveineuse toutes les trois semaines, le médicament coûte 691,43 \$ par jour ou 19 360 \$ par période de 28 jours, si l'on utilise 126 mg (3 fioles) une fois tous les 21 jours pour un patient de 70 kg en moyenne.

La gemcitabine en monochimiothérapie coûte 270 \$ les 1 000 mg. À la dose recommandée de 1 000 mg/m<sup>2</sup> à trois reprises par période de 28 jours, la gemcitabine coûte 49,18 \$ par jour ou 1 377 \$ par période de 28 jours.

### Estimation du rapport cout/efficacité : probablement pas rentable; limite supérieure impossible à estimer en raison de l'incertitude des sources de données et des hypothèses

Le CEEP se penche sur le rapport cout/efficacité du brentuximab védotine comparativement à la gemcitabine en monochimiothérapie. Par suite de sa propre analyse du rapport cout/efficacité, le GOE présente un rapport cout/efficacité différentiel (RCED) à la limite inférieure sans préciser une limite supérieure en raison de l'incertitude quant à l'efficacité comparative des traitements. Le RCED de référence soumis par le fabricant (33 797 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité [AVAQ]) est inférieur au RCED estimé par le GOE comme étant la limite inférieure (82 973 \$ l'AVAQ). Cela s'explique principalement par deux facteurs :

- Le raccourcissement de l'horizon temporel pour tenir compte de l'incertitude des estimations de la survie fondées sur l'extrapolation de données d'un essai à court terme et pour être conforme à d'autres évaluations du PPEA.
- Le choix d'une autre courbe paramétrique pour la survie après la GCS par le GOE qui a opté pour la loi de distribution gamma généralisée illustrant un déclin de la survie avec le temps qui correspond à l'opinion du GOC voulant que le risque de mortalité soit accru dans cette population de patients même après une GCS.

Le GOE a cerné plusieurs autres limites dans l'analyse soumise :

- L'absence de données comparatives sur l'efficacité clinique, ce qui suscite de l'incertitude quant à l'efficacité relative du brentuximab védotine par rapport à la gemcitabine. Pour pallier l'absence de telles données, le demandeur a présenté une comparaison de traitements indirecte naïve incorporant les résultats en matière d'efficacité du traitement antérieur le plus récent des patients admis à l'essai clinique de phase IV soumis. Bien que cette comparaison indique que le brentuximab védotine est plus efficace que la gemcitabine, ce résultat est à interpréter avec prudence, car le demandeur n'a pu fournir d'information exhaustive sur la méthodologie appliquée pour produire les résultats et collecter cette donnée.
- Même si les patients étaient autorisés à passer à d'autres traitements après la greffe, le modèle ne comprend pas de traitements subséquents ni leur cout. Ainsi, l'estimation de la survie tient compte de tout bénéfice de ces traitements, le cas échéant, mais fait abstraction du cout de ces traitements.
- Les principales données probantes sur lesquelles s'appuie le modèle économique proviennent de l'étude C25007, essai clinique de phase IV mené après la mise sur le marché du médicament, qui a recours à des analyses de données descriptives sans mise à l'épreuve d'hypothèses en bonne et due forme. Du point de vue du plan d'étude, l'essai clinique de phase IV n'est pas conçu pour offrir une estimation de l'efficacité du traitement.
- Il a été impossible d'obtenir des données importantes dans l'évaluation critique et l'interprétation clinique de l'essai (protocole de l'essai, plan d'analyse statistique et autres renseignements) en raison d'une entente d'échange de données entre Seattle Genetics et Takeda.
- L'incertitude quant à la proportion de patients subissant une GCS après le traitement par le brentuximab védotine : le faible pourcentage de patients passant à la GCS immédiatement après le traitement par le brentuximab védotine, la variabilité des pratiques (thérapies systémiques offertes et critères d'admissibilité à une GCS) et la possibilité que les résultats varient selon le nombre de traitements antérieurs.
- L'incertitude des données qui permettraient de déterminer la SG : en l'absence de sources de données robustes, les données sur la SG dans le modèle reposent sur la revue rétrospective de dossiers ou l'opinion d'experts.
- Le modèle soumis fait abstraction du cout des soins après la greffe, qui peut être important et s'étendre sur une longue période, et des traitements reçus après la greffe.

Pour le GOE, il est difficile de savoir quelle est la meilleure estimation du RCED en l'absence de données comparatives. D'après sa propre analyse, les facteurs qui influent le plus sur l'efficacité différentielle du brentuximab védotine sont l'horizon temporel et la proportion de patients passant à une GCS. Le GOE estime que le cout différentiel du brentuximab védotine est au bas mot de 107 708 \$, les principaux inducteurs de cout dans le modèle étant l'horizon temporel et la proportion de patients recevant une GCS.

## FAISABILITÉ DE L'ADOPTION

### Aspects à prendre en considération dans la mise en œuvre et impact budgétaire : sous-estimation probable de l'impact budgétaire

Le CEEP aborde la question de la faisabilité de la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement du brentuximab védotine dans le traitement du LH R/R après l'échec de deux protocoles de polychimiothérapie chez des patients qui ne sont pas des candidats à une GCSA. Les questions soulevées par le GCP sont la séquence des traitements et la possibilité de généraliser les résultats de l'essai de phase IV à certains sous-groupes de patients atteints d'un LH qui ne sont pas inclus dans cet essai.

Le brentuximab védotine coûte cher et l'analyse d'impact budgétaire à l'échelle du Canada sous-estime probablement son impact budgétaire. Cette analyse a une limite importante, soit l'hypothèse voulant que la proportion de patients admissibles à une GCSA soit de 80 %. Selon le GOC, cette proportion est plutôt de l'ordre de 70 %. Si la proportion de patients admissibles à une GCSA est ramenée à 70 %, l'impact budgétaire différentiel s'accroît d'environ 50 %. De plus, si l'on augmente à 30 % la proportion de patients atteints d'un LH qui ne répond pas au traitement de première intention (maladie récidivante ou réfractaire), l'impact budgétaire différentiel du brentuximab védotine en trois ans s'en trouve augmenté d'environ 87 %.

## Renseignements sur le médicament et la maladie

<b>Médicament</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Le brentuximab védotine est un conjugué anticorps-médicament.</li> <li>Il est administré à raison de 1,8 mg/kg en perfusion intraveineuse pendant 30 minutes toutes les 3 semaines.</li> </ul>
<b>Cancer</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Le lymphome de Hodgkin (LH) récidivant ou réfractaire.</li> </ul>
<b>Faits et chiffres sur la maladie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chaque année au Canada, il y a environ 900 nouveaux cas de LH et près de 160 décès des suites de cette maladie. En cas de maladie récidivante ou réfractaire, la greffe de cellules souches autologue représente la meilleure possibilité de guérison. Toutefois, près de 40 % des patients atteints d'un LH récidivant ou réfractaire ne sont pas admissibles à la greffe, et peu d'options de traitement valables s'offrent à eux.</li> </ul>
<b>Traitement de référence actuel</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prise en charge palliative et maîtrise des symptômes par la chimiothérapie ou la radiothérapie.</li> </ul>
<b>Limite du traitement actuel</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Le pronostic des patients inadmissibles à une GCSA est très sombre, et le traitement est palliatif par la chimiothérapie et la maîtrise symptomatique optimale.</li> </ul>

## Au sujet de la recommandation

### Le Comité d'experts en examen du PPEA

Le Comité d'experts en examen (CEEP) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS formule ses recommandations conformément à son cadre de délibération. Voici les membres du Comité et leur fonction :

#### **Membres du CEEP lors des délibérations au sujet de la recommandation initiale**

D <sup>re</sup> Maureen Trudeau, oncologue (présidente)	D <sup>re</sup> Leela John, pharmacienne
D <sup>re</sup> Catherine Moltzan, oncologue (vice-présidente)	D <sup>r</sup> Anil Abraham Joy, oncologue
Daryl Bell, patient substitut	D <sup>re</sup> Christine Kennedy, médecin de famille
D <sup>r</sup> Kelvin Chan, oncologue	D <sup>r</sup> Christian Kollmannsberger, oncologue
Lauren Flay Charbonneau, pharmacienne	Cameron Lane, patient
D <sup>r</sup> Matthew Cheung, oncologue	D <sup>r</sup> Christopher Longo, économiste
D <sup>r</sup> Winson Cheung, oncologue	Valerie McDonald, patiente
D <sup>r</sup> Henry Conter, oncologue	D <sup>re</sup> Marianne Taylor, oncologue
D <sup>r</sup> Avram Denburg, oncologue-pédiatre	D <sup>re</sup> W. Dominika Wranik, économiste

Tous les membres ont participé aux délibérations et au vote sur la recommandation initiale, à l'exception des personnes suivantes :

- Daryl Bell, qui n'a pas voté en raison de sa fonction de patient substitut.

#### **Membres du CEEP lors des délibérations au sujet de la recommandation finale**

D <sup>re</sup> Maureen Trudeau, oncologue (présidente)	D <sup>re</sup> Leela John, pharmacienne
D <sup>re</sup> Catherine Moltzan, oncologue (vice-présidente)	D <sup>r</sup> Anil Abraham Joy, oncologue
Daryl Bell, patient substitut	D <sup>re</sup> Christine Kennedy, médecin de famille
D <sup>r</sup> Kelvin Chan, oncologue	D <sup>r</sup> Christian Kollmannsberger, oncologue
Lauren Flay Charbonneau, pharmacienne	Cameron Lane, patient
D <sup>r</sup> Matthew Cheung, oncologue	D <sup>r</sup> Christopher Longo, économiste
D <sup>r</sup> Winson Cheung, oncologue	Valerie McDonald, patiente
D <sup>r</sup> Henry Conter, oncologue	D <sup>re</sup> Marianne Taylor, oncologue
D <sup>r</sup> Avram Denburg, oncologue-pédiatre	D <sup>re</sup> W. Dominika Wranik, économiste

Tous les membres ont participé aux délibérations et au vote sur la recommandation finale, à l'exception des personnes suivantes :

- Le D<sup>r</sup> Avram Denburg qui était absent lors des discussions et des délibérations.
- Daryl Bell, qui n'a pas voté en raison de sa fonction de patient substitut.

### Conflits d'intérêts

Tous les membres du Comité d'experts en examen du PPEA sont tenus de se conformer aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts dans le cadre du PPEA; la déclaration de conflits d'intérêts de chaque membre paraît à la page du site Web de l'ACMTS et les membres du CEEP doivent l'actualiser le cas échéant et divulguer les conflits d'intérêts au fur et à mesure. En ce qui concerne l'examen du brentuximab védotine dans le traitement du lymphome de Hodgkin, aucun membre n'est en conflit d'intérêts réel, possible ou perçu, et conformément aux *Lignes directrices sur les conflits d'intérêts du PPEA*, aucun membre n'a été exclu du vote.

### Sources d'information consultées

Pour éclairer ses délibérations, le CEEP a à sa disposition le rapport d'orientation clinique et le rapport d'orientation économique du PPEA, qui comprennent le résumé des observations de groupes de défense des intérêts de patientes, de cliniciens inscrits et du Groupe consultatif provincial ainsi que la version originale des observations de groupes de défense des intérêts de patients. Les rapports d'orientation sont rédigés dans le cadre du processus d'examen du PPEA et sont diffusés sur le site Web. Pour plus de renseignements, veuillez consulter ces rapports d'orientation.

## Consultation d'information du domaine public

Pour le PPEA, il est essentiel que les recommandations du CEEP s'appuient sur de l'information pouvant être diffusée publiquement. Toute l'information transmise au CEEP aux fins de délibération est traitée conformément aux lignes directrices de divulgation d'information dans le cadre du PPEA. Il n'y a pas ici d'information qui ne devait pas être divulguée.

## Usage de la présente recommandation

La présente recommandation du CEEP ne saurait tenir lieu d'avis ou de conseils professionnels. Elle se veut utile aux dirigeants et aux décideurs 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. La recommandation, à laquelle des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusée à titre d'information et d'éducation exclusivement et elle ne saurait remplacer le discernement ou le jugement du clinicien dans la prise en charge d'un patient en particulier, un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions ni l'avis ou l'opinion en bonne et due forme d'un médecin.

## Avis de non-responsabilité

Le PPEA n'offre pas de garantie, et ne saurait être tenu responsable, quant à l'exactitude, à l'exhaustivité ou à l'utilité de l'information, des médicaments, des thérapies, des traitements, des produits, des processus ou des services dont il est question ici. L'information est fournie telle quelle et il revient à l'utilisateur de la vérifier et de consulter un médecin pour savoir si elle s'applique dans son cas. Le PPEA ne saurait être tenu responsable de l'utilisation qui est faite de l'information contenue dans le présent document. Celui-ci se compose d'interprétations, d'analyses et d'opinions à propos de l'information provenant de sociétés pharmaceutiques, de comités de thérapie du cancer et d'autres sources. Le PPEA n'est pas responsable de l'utilisation de ces interprétations, analyses et opinions. Conformément aux principes directeurs qui ont présidé à la création du PPEA, toute constatation énoncée par lui n'est pas contraignante pour un organisme ou un bailleur de fonds. Le PPEA décline par les présentes toute responsabilité quant à l'utilisation faite des rapports qu'il produit (il est ici entendu que le mot « utilisation » désigne, sans toutefois s'y limiter, la décision d'un bailleur de fonds ou d'un autre organisme de faire sienne ou de passer outre une interprétation, une analyse ou une opinion énoncée dans un document du PPEA).