

COMITÉ D'EXPERTS EN EXAMEN DU PPEA (CEEP)

Recommandation finale au sujet du brentuximab védotine (Adcetris) dans le traitement du lymphome T périphérique

Médicament	brentuximab védotine (Adcetris)
Critère de remboursement demandé	En combinaison avec le cyclophosphamide, la doxorubicine et la prednisone dans le traitement du lymphome anaplasique à grandes cellules systémique, du lymphome T périphérique non spécifié ou du lymphome T angio-immunoblastique chez l'adulte non traité auparavant dont la tumeur exprime la protéine CD30.
Demandeur	Seattle Genetics
Fabricant	Seattle Genetics
Date de l'avis de conformité	Le 22 novembre 2019
Date de présentation de la demande	Le 8 octobre 2019
Parution de la recommandation initiale	Le 2 avril 2020
Parution de la recommandation finale	Le 4 juin 2020

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 remplace la recommandation initiale.

Cout du médicament	
Cout approximatif du médicament par patient, par mois (28 jours) :	À la posologie recommandée de 1,8 mg/kg, toutes les trois semaines, le brentuximab coûte 14 520 \$ par cycle de 21 jours.

<p>Recommandation du CEEP</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Rembourser</p> <p><input type="checkbox"/> Rembourser sous réserve de critères cliniques ou de conditions*</p> <p><input type="checkbox"/> Ne pas rembourser</p> <p>* Si les conditions ne sont pas respectées, le CEEP recommande alors de ne pas rembourser le médicament.</p>	<p>Le CEEP recommande le remboursement du brentuximab védotine (BV) dans le traitement du lymphome anaplasique à grandes cellules (LAGC) systémique, du lymphome T périphérique non spécifié (LTP-NS) ou du lymphome T angio-immunoblastique (LTAI) chez l'adulte non traité auparavant dont la tumeur exprime la protéine CD30, en combinaison avec le cyclophosphamide, la doxorubicine et la prednisone (CHP).</p> <p>Les patients atteints d'un LAGC systémique exprimant la kinase du lymphome anaplasique (ALK positif) doivent avoir un score IPI (International Prognostic Index) égal ou supérieur à 2. Le traitement doit être poursuivi pendant six ou huit cycles, jusqu'à ce que la maladie évolue ou que la toxicité devienne inacceptable, selon la première éventualité.</p> <p>Le CEEP formule cette recommandation car il est convaincu du bénéfice clinique net du traitement par le BV combiné au CHP, comparativement au CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone), chez les adultes atteints d'un LAGC systémique non traité auparavant, sur la base d'un allongement statistiquement et cliniquement significatif de la survie sans progression (SSP) et de la survie globale (SG), d'un profil de toxicité maîtrisable, de l'absence de détérioration de la qualité de vie (QV) et d'un besoin d'options thérapeutiques pouvant permettre d'obtenir une rémission à long terme et éventuellement la guérison.</p> <p>Selon le CEEP, le BV combiné au CHP peut offrir un bénéfice clinique net aux adultes atteints de LTP-NS et de LTAI et non traités auparavant, comparativement au CHOP, pour les raisons suivantes : inclusion de ces patients dans l'analyse en intention de traiter avec concordance entre les résultats relatifs à la SG et ceux de l'ensemble de l'étude, similitude entre les profils d'événements indésirables du BV combiné au CHP et du CHOP, absence apparente de détérioration de la QV et besoin en traitements pouvant offrir à cette petite population de patients une rémission à long terme et peut-être la guérison.</p> <p>Le CEEP conclut que le BV combiné au CHP concorde avec les valeurs des patients, car il prolonge la survie et la rémission, présente un profil d'effets toxiques maîtrisable, sans effets néfastes sur la QV, en plus d'offrir une option thérapeutique supplémentaire.</p> <p>Le Comité conclut également qu'au prix indiqué, le BV combiné au CHP peut s'avérer rentable par rapport au CHOP dans le traitement des tumeurs du LAGC systémique, du LTP-NS et du LTAI qui expriment la protéine CD30. Le CEEP relève l'incertitude liée à l'extrapolation du bénéfice à long terme du BV combiné au CHP sur le plan de la SG. Il souligne également que l'impact budgétaire du traitement est probablement sous-estimé dans le cadre de la demande présentée et que sa valeur réelle pourrait être beaucoup plus élevée.</p>
--	--

Prochaines étapes possibles pour les parties prenantes

Entente relative au prix pour améliorer le rapport cout/efficacité et l'abordabilité de l'association BV et CHP

Le CEEP ayant conclu au bénéfice clinique net du BV combiné au CHP, comparativement au CHOP, dans le traitement du LAGC systémique, et à son bénéfice clinique net potentiel dans celui du LTP-NS et du LTAI dans ce contexte, il recommande aux autorités sanitaires de négocier des ententes de prix ou des structures de cout pourraient ramener son rapport cout/efficacité et son abordabilité à un niveau acceptable.

Séquence optimale d'administration des traitements offerts après l'évolution de la maladie au cours du traitement par le BV combiné au CHP

Le CEEP conclut que la séquence optimale d'administration des traitements chez les patients atteints de LAGC systémique, de LTP-NS et de LTAI, dont la tumeur exprime la protéine CD30, n'a pas été établie. Il n'est donc pas en mesure de formuler une recommandation à cet égard en s'appuyant sur des données probantes. Il estime cependant que les autorités sanitaires devraient aborder cette question au moment de la mise en œuvre du remboursement du traitement par le BV combiné au CHP et qu'il serait utile qu'elles élaborent, de concert, une approche nationale et uniforme permettant de déterminer cette séquence.

Besoin de traitement limité dans le temps chez les patients actuellement traités par chimiothérapie en première intention et dont la maladie n'a pas évolué

Au moment de la mise en application d'une recommandation de remboursement du BV combiné au CHP, les autorités sanitaires auraient sans doute intérêt à aborder la question du besoin limité dans le temps du traitement chez les patients qui reçoivent actuellement une chimiothérapie en première intention et dont la maladie n'a pas évolué.

Veillez noter que les questions du Groupe consultatif provincial (GCP) sont abordées en détail dans le résumé des délibérations du CEEP et dans un tableau récapitulatif à l'annexe 1.

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 :	
Le bénéfice clinique	Les valeurs et les attentes des patients
L'évaluation économique	La faisabilité de l'adoption

Le lymphome T périphérique (LTP) constitue une vaste catégorie de lymphomes à cellules T englobant plusieurs sous-types hétérogènes, dont le lymphome anaplasique à grandes cellules (LAGC) systémique, le lymphome T périphérique non spécifié (LTP-NS) et le lymphome T angio-immunoblastique (LTAI). Ces sous-types représentent près de 70 % de tous les cas de LTP, et on estime qu'il y en a environ 560 nouveaux cas par an au Canada. À l'heure actuelle, le CHOP ou le CHEOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, étoposide et prednisone) sont les traitements de référence utilisés chez les patients canadiens, en association ou non avec une greffe de cellules souches (GCS) autologue, comme traitement de consolidation. Lors d'une récurrence, on peut recourir à diverses approches thérapeutiques. Les patients qui n'ont pas encore subi une GCS, et qui y sont candidats, reçoivent souvent une polychimiothérapie de secours, suivie d'une GCS, si indiquée. Ceux qui ne peuvent être soumis à un traitement énergique, ou dont la maladie récidive après une GCS, peuvent recevoir des monothérapies palliatives, comme le BV (si la tumeur exprime la protéine CD30), des inhibiteurs de l'histone désacétylase (p. ex., romidepsine, bélinostat) et le pralatrexate. Quant aux schémas de chimiothérapie classiques, ils donnent, en règle générale, des résultats médiocres. Dans une série d'études menées au Canada, la SG à cinq ans en présence de LTP-NS, de LTAI, de LAGC systémique ALK positif et de LAGC systémique ALK négatif était respectivement de 35 %, 36 %, 58 % et 34 % (Savage et coll., 2004). Le CEEP et le groupe d'orientation clinique (GOC) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS reconnaissent donc que, dans ce contexte, les patients ont besoin d'options thérapeutiques efficaces leur permettant d'obtenir une rémission et une survie à long terme, et éventuellement la guérison.

Le CEEP a passé en revue les résultats d'un essai international de phase III, multicentrique, à double insu, à double placebo et avec traitement de référence (ECHELON-2), qui a comparé l'efficacité et l'innocuité du BV combiné au CHP à celles du CHOP dans le traitement du LTP exprimant la protéine CD30. La population de patients faisant l'objet de la demande de remboursement et celle admise à l'essai incluent des sous-types histologiques différents. Dans le premier cas, seuls sont inclus le LAGC systémique, le LTP-NS et le LTAI tandis que, dans le second cas, figurent le LAGC systémique (ALK positif associé à un score IPI égal ou supérieur à deux, et ALK négatif), le LTP-NS, le LTAI, mais aussi la leucémie ou le lymphome à lymphocytes T de l'adulte (LLTA) et le lymphome T associé à une entéropathie (LTAE). À noter que la majeure partie des patients admis à l'étude ECHELON-2 étaient atteints de LAGC systémique.

Le CEEP considère que la SSP, évaluée en tant que critère principal de l'étude, est statistiquement et cliniquement significative et qu'elle donne l'avantage au BV combiné au CHP. Les principaux critères d'évaluation secondaires, comme la SSP dans le sous-groupe de patients atteints de LAGC systémique et la SG, sont également statistiquement significatifs et favorisent également ce traitement. À l'exception de l'analyse de la SSP dans le sous-groupe de patients atteints de LAGC systémique, les analyses des autres sous-groupes sont considérées comme exploratoires, car l'étude ECHELON-2 n'était pas conçue pour tester des hypothèses propres aux sous-groupes. Le Comité reconnaît que le BV combiné au CHP peut procurer un bénéfice clinique net par rapport au CHOP dans le traitement du LTP-NS et du LTAI, tenant au fait que les résultats sur la SG relatifs aux sous-groupes concordent avec ceux obtenus pour l'ensemble de la population de l'étude et que le LTP-NS et le LTAI sont tous deux des LTP ganglionnaires, semblables au LAGC systémique, et dont l'expression de la protéine CD30 est la cible du mécanisme d'action du BV. Le CEEP mentionne également la difficulté probable d'étudier cette question dans le cadre d'essais cliniques randomisés (ECR), compte tenu de la rareté de ces sous-types de tumeurs qui expriment cette protéine. Comme l'étude ECHELON-2 ne possédait pas la puissance requise pour détecter les effets du traitement au sein des sous-groupes, l'ampleur du bénéfice quant à la SG est entachée d'une forte incertitude. Le CEEP s'est également penché sur la possibilité de généraliser les résultats de l'étude ECHELON-2 aux patients atteints de LLTA et de LTAE et estime raisonnable de le faire malgré la petite taille des échantillons, car les patients atteints de LLTA et de LTAE ont été inclus dans les analyses en intention de traiter (ITT), et qu'il est improbable que des essais cliniques spécialement conçus pour ce petit sous-groupe de patients aient lieu. Il n'y a également aucune raison apparente sur le plan biologique de supposer que le traitement par BV combiné au CHP donnerait des résultats différents entre les sous-types de LTP exprimant le CD30. L'admissibilité des patients atteints de LLTA et de LTAE au traitement par le BV combiné au CHP pourrait être déterminée au cas par cas. D'après les critères d'admission de l'étude ECHELON-2, seuls les patients atteints de LAGC systémique ALK positif qui présentaient un score IPI égal ou supérieur à 2 étaient admis. Le CEEP partage l'avis du GOC indiquant qu'aucune donnée n'appuie la généralisation du bénéfice du traitement à ce type de patients.

Le CEEP a également discuté du profil d'innocuité du BV combiné au CHP et en a conclu que ses effets toxiques sont maîtrisables. Lors de l'étude ECHELON-2, ce traitement a été bien toléré et son profil d'innocuité était semblable à celui du CHOP. Dans l'ensemble, on a signalé que la fréquence des événements indésirables apparus au traitement (EIAT) était comparable entre les deux groupes. En outre, d'après les données portant sur les résultats signalés par les patients de l'étude ECHELON-2, la QV globale était semblable dans les deux groupes et, par rapport au CHOP, le brentuximab combiné au CHP ne semble pas avoir un effet néfaste à cet égard. Le Comité reconnaît la nature exploratoire de l'analyse et recommande la prudence dans l'interprétation des résultats.

Globalement, le CEEP conclut au bénéfice clinique net du BV combiné au CHP, comparativement au CHOP, chez les patients adultes atteints de LAGC systémique non traité, compte tenu de l'allongement statistiquement et cliniquement significatif de la SSP et de la SG, du profil de toxicité maîtrisable, de l'absence de détérioration de la QV et du besoin d'options thérapeutiques pouvant entraîner une rémission à long terme et éventuellement la guérison. Comparativement avec le CHOP, le BV combiné au CHP pourrait s'avérer bénéfique sur le plan clinique chez les adultes atteints de LTP-NS et de LTAI non traités, compte tenu de l'inclusion de ces patients dans les analyses ITT montrant une concordance entre les résultats relatifs à la SG et les résultats généraux de l'étude, de la similitude des profils d'effets indésirables (EI) des deux traitements, de l'absence apparente de détérioration de la QV, ainsi que du besoin de traitements pouvant permettre d'obtenir une rémission à long terme et éventuellement la guérison dans cette petite population de patients.

Le CEEP a passé en revue les commentaires transmis par un groupe de défense des intérêts des patients concernant le BV combiné au CHP et note que très peu de patients ont déjà reçu ce traitement en première intention dans la prise en charge d'un LTP. Dans l'ensemble, les patients ont bien toléré le traitement et signalent que l'effet secondaire le plus difficile à supporter est la fatigue, qui s'aggrave au cours du traitement. Les patients accordent de l'importance au fait de pouvoir bénéficier d'une autre option thérapeutique, d'une survie et d'une rémission plus longues, d'une amélioration de la QV et d'une réduction des effets secondaires. La majeure partie des patients se disent disposés à tolérer les effets secondaires causés par de nouveaux traitements médicamenteux. Le Comité conclut dans l'ensemble que le BV combiné au CHP concorde avec les valeurs des patients, car il prolonge la survie et la rémission, présente un profil de toxicité maîtrisable, n'a pas d'effet négatif sur la QV et offre un choix de traitement supplémentaire.

Le Comité a comparé les rapports cout/efficacité du BV combiné au CHP, du CHOP et du CHOP combiné à l'étoposide (CHOEP). Il s'est penché sur les limites du modèle économique décrites par le groupe d'orientation économique (GOE) de l'ACMTS, soulignant l'impossibilité d'établir avec certitude l'ampleur du bénéfice clinique du traitement par le BV combiné au CHP, en raison de l'incertitude associée à l'extrapolation à long terme des données sur la SG.

Après examen de sa recommandation initiale, le Comité a discuté des commentaires du GCP indiquant que la recommandation initiale se prêterait mieux à l'ajout de conditions visant l'amélioration du rapport cout/efficacité pour l'amener à un niveau acceptable. Le GCP note la forte incertitude associée 1) au bénéfice clinique du BV combiné au CHP chez les adultes non traités atteints de LTP-NS et de LTAI et 2) aux estimations du rapport cout/efficacité chez tous les patients admissibles. Dans sa réponse aux commentaires du GCP, le Comité réitère que, bien que l'étude n'était pas conçue pour détecter les effets du traitement au sein des sous-groupes, les sous-groupes de patients atteints de LTP-NS et de LTAI étaient inclus dans l'analyse ITT et on a observé une concordance entre les résultats relatifs à la SG et les résultats généraux de l'étude. De plus, le BV combiné au CHP pourrait procurer un bénéfice clinique net aux patients atteints de LTP-NS et de LTAI, comparativement au CHOP. L'incertitude entourant la nouvelle analyse des estimations du rapport cout/efficacité différentiel (RCED) réalisée par l'ACMTS a fait l'objet d'une évaluation appropriée par le GOE (c.-à-d. extrapolation prudente, atténuation de l'effet thérapeutique). Le Comité ajoute qu'il n'a pas été possible de déterminer l'incidence de sous-groupes histologiques particuliers sur le RCED estimé par l'ACMTS. Il recommande aux autorités sanitaires de négocier des ententes de prix ou des structures de cout qui amélioreraient le rapport cout/efficacité du traitement et son abordabilité pour l'amener à un niveau acceptable.

Le CEEP mentionne également l'absence de modélisation explicite de l'effet associé aux traitements ultérieurs, tenant au fait que le promoteur a présumé que ces traitements étaient pris en compte implicitement lors de l'application des résultats de l'étude relatifs à la SSP et à la SG, ce que le Comité considère comme étant inapproprié. Par ailleurs, même si les effets des traitements ultérieurs ne sont pas inclus dans le modèle, les couts associés à ces traitements ont bien été inclus. Le CEEP conclut qu'au prix soumis, le BV combiné au CHP peut être rentable par rapport au CHOP dans le traitement des patients atteints de LAGC systémique, de LTP-NS et de LTAI, dont la tumeur exprime la protéine CD30. Il relève l'incertitude quant à l'extrapolation à long terme du bénéfice du traitement par le BV combiné au CHP sur le plan de la SG.

Le CEEP a également examiné l'impact budgétaire et note que le facteur ayant la plus grande incidence sur ce paramètre est la part de marché du BV combiné au CHP. Le GOE a considéré que la part de marché pendant la période allant de la première à la

troisième année était sous-estimée et a utilisé une valeur différente, ce qui a eu pour effet d'accroître l'impact budgétaire sur trois ans, comparativement à l'estimation fournie par le promoteur.

Le Comité examine en dernier lieu les commentaires transmis par le GCP, en particulier les facteurs concernant les traitements actuellement remboursés, la population admissible, la mise en œuvre, ainsi que la séquence d'administration et la priorité des traitements. Ces questions sont abordées en détail au tableau récapitulatif de l'annexe 1.

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 : le compte rendu collectif de cinq cliniciens de British Columbia Cancer et le compte rendu individuel d'un hématologue du Comité consultatif sur les médicaments (CCM) en hématologie d'Action Cancer Ontario;
- les commentaires du Groupe consultatif provincial (GCP) du PPEA.

Le Comité s'est également penché sur les commentaires au sujet de sa recommandation initiale transmis par :

- un groupe de défense des intérêts des patients, Lymphome Canada;
- un clinicien inscrit du CCM en hématologie d'Action Cancer Ontario;
- le GCP;
- le demandeur, Seattle Genetics.

La recommandation initiale du CEEP préconisait le remboursement de brentuximab védotine (BV) dans le traitement du lymphome anaplasique à grandes cellules (LAGC) systémique, du lymphome T périphérique non spécifié (LTP-NS) ou du lymphome T angio-immunoblastique (LTAI) chez l'adulte non traité auparavant dont la tumeur exprime la protéine CD30, en combinaison avec le cyclophosphamide, la doxorubicine et la prednisone (CHP).

Les commentaires reçus au sujet de la recommandation initiale du CEEP indiquent que le groupe de défense des intérêts des patients, le clinicien inscrit et le promoteur y sont favorables et proposent de l'entériner en tant que recommandation finale, contrairement au GCP, qui ne l'appuie qu'en partie et n'appuie pas sa conversion.

Bénéfice clinique global

Portée de la revue systématique du PPEA

La revue vise à comparer l'innocuité et l'efficacité du BV combiné au CHP, de la chimiothérapie combinée au CHOP ou de schémas semblables au CHOP dans le traitement du LAGC systémique, du LTP-NS ou du LTAI, chez l'adulte non traité auparavant, dont la tumeur exprime la protéine CD30.

Études retenues : un essai clinique randomisé de phase III avec placebo

La revue systématique du PPEA inclut un essai clinique de phase III, international et multicentrique, avec double insu, double placebo et traitement de référence (ECHELON-2), qui évalue l'innocuité et l'efficacité du BV combiné au CHP par rapport au CHOP dans le traitement des LTP exprimant la protéine CD30.

Au total, lors de l'étude ECHELON-2, 452 patients ont été répartis au hasard (1:1), dont 226 au traitement par le combiné au CHP et 226, au traitement à base de CHOP. Après la répartition aléatoire, tous les patients ont été traités avec les composantes CHP du schéma CHOP, à savoir le cyclophosphamide à 750 mg/m² et la doxorubicine à 50 mg/m², par voie intraveineuse au jour 1 de chaque cycle, et la prednisone à 100 mg, une fois par jour par voie orale, des jours 1 à 5 de chaque cycle. La décision concernant le nombre de cycles (six ou huit) était laissée à la discrétion du chercheur au moment de l'inscription du patient. Une méthodologie à double placebo a été utilisée de sorte que les patients du groupe expérimental ont reçu le BV et une forme placebo de la vincristine et que ceux du groupe sous CHOP ont reçu la vincristine et une forme placebo du BV. Dans le groupe sous BV combiné au CHP, les patients ont reçu le BV à raison de 1,8 mg/kg par voie intraveineuse au jour 1 de chaque cycle, et dans celui sous CHOP, ils ont reçu

la vincristine à raison de 1,4 mg/m² (maximum de 2,0 mg) par voie intraveineuse au jour 1 de chaque cycle), après l'administration du CHP.

Les permutations n'étaient autorisées à aucun moment au cours de l'étude. Si un patient rechutait pendant ou après le traitement, il était possible de demander la levée de l'insu et de le traiter ultérieurement, hors étude. Tous les patients ont reçu le traitement jusqu'à la survenue du premier des événements suivants : fin des six ou huit cycles de traitement, date de l'évolution de la maladie documentée pour la première fois, décès toutes causes confondues ou administration d'une chimiothérapie anticancéreuse pour la prise en charge d'une maladie résiduelle ou évolutive.

Le nombre médian de cycles de traitement par patient était de six (minimum : un; maximum : huit) dans le groupe sous BV combiné au CHP et de six (minimum : un; maximum : huit) dans le groupe sous CHOP. La durée médiane du traitement était de 18,1 semaines (minimum : 3; maximum : 34) et de 18 semaines (minimum : 3; maximum : 31) dans les groupes soumis au BV combiné au CHP et au CHOP, respectivement.

À la date de collecte des données pour l'analyse primaire de l'efficacité, soit le 15 août 2018, 296 des 452 patients soumis à la répartition au hasard (65 %) sont restés jusqu'au suivi à long terme, soit 157 (69 %) du groupe sous BV combiné au CHP et 139 (62 %) de celui sous CHOP. En tout, 370 (82 %) patients ont terminé le traitement; 192 (85 %) dans le groupe sous BV combiné au CHP et 178 (79 %) dans le groupe sous CHOP.

Population étudiée : âge médian de 58 ans; une majorité de patients atteints de LAGC systémique (70 %) et une minorité recevant des traitements de consolidation (23 %)

Dans l'ensemble, les caractéristiques initiales étaient bien équilibrées entre les groupes de traitement. L'âge médian était de 58 ans, 69,2 % des patients étant âgés de 19 à 64 ans. La majorité des patients étaient des hommes (62,8 %), et la plupart étaient de race blanche (62,2 %) ou asiatique (21,9 %). Soixante-dix pour cent des patients avaient reçu un diagnostic de LAGC systémique; près de la moitié des patients de l'étude étaient atteints d'un LAGC systémique négatif pour ALK (48,2 %). La plupart des patients présentaient un indice fonctionnel ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 (39,2 %), de 1 (38,9 %) ou de 2 (21,7 %). Un peu plus de la moitié de tous les patients répartis au hasard étaient atteints d'une maladie de stade IV au moment du diagnostic (53,1 %) et 78,8 % présentaient des scores IPI ≥ 2.

L'administration de traitements de consolidation, notamment la GCS (dont l'intention devait être déterminée avant le premier cycle de chimiothérapie) ou la radiothérapie, après le traitement, était permise à la discrétion du chercheur après au moins six cycles de traitement. En tout, 27 % des patients du groupe du traitement par le BV combiné au CHP et 19,5 % de ceux du groupe sous CHOP ont reçu des traitements de consolidation (c.-à-d. une GCS ou une radiothérapie).

Au total, 65 patients (29 %) du groupe soumis au BV combiné au CHP et 96 (42 %) de celui soumis au CHOP ont reçu un traitement anticancéreux ultérieur. Les patients pouvaient avoir reçu plus d'un type de traitement. Parmi les patients ayant reçu un traitement ultérieur, 59 (26 %) du groupe sous BV combiné au CHP et 94 (42 %) de celui sous CHOP avaient reçu un traitement par voie générale visant à prendre en charge une maladie résiduelle ou évolutive; de ces patients, 23 (10 %) du groupe sous BV combiné au CHP et 49 (22 %) de celui sous CHOP avaient reçu des schémas contenant le BV.

Principaux résultats quant à l'efficacité : différence statistiquement significative sur le plan de la SSP et de la SG en faveur du BV combiné au CHP; concordance des résultats observés dans le cadre de l'analyse prédéfinie de la SSP, avec contrôle des erreurs de type I dans le sous-groupe du LAGC systémique

Le principal critère d'évaluation de l'étude est la SSP, évaluée en insu par un comité d'éthique indépendant (CEI), et définie comme le temps écoulé entre la date de la répartition aléatoire et la date de survenue du premier des événements suivants : évolution de la maladie documentée pour la première fois, décès toutes causes confondues ou administration d'une chimiothérapie anticancéreuse pour la prise en charge d'une maladie résiduelle ou évolutive. L'administration après le traitement d'une radiothérapie, d'une chimiothérapie dans le but de mobiliser les cellules souches périphériques ou d'une GSC autologue ou allogénique, comme traitement de consolidation, n'était pas considérée comme un événement marquant l'évolution de la maladie ou l'administration d'un nouveau traitement anticancéreux. Les principaux critères d'évaluation secondaires, tous évalués par le CEI, comprennent la SSP dans le sous-groupe de patients atteints de LAGC systémique, le taux de rémission complète à la fin du traitement à l'étude, la SG, le taux de réponse objective (TRO) à la fin du traitement à l'étude, l'innocuité et la QV.

Le BV combiné au CHP, comparativement au CHOP, a entraîné un allongement statistiquement significatif de la SSP dans la population ITT, selon l'évaluation en insu du CEI. La SSP était significativement plus longue dans le groupe de traitement par le BV

combiné au CHP que dans celui sous CHOP (RRI stratifié : 0,71; IC à 95 % de 0,54 à 0,93; $p = 0,011$). La SSP médiane dans les groupes sous BV combiné au CHP et sous CHOP était respectivement de 48,2 mois et de 20,8 mois.

Le BV combiné au CHP s'est également avéré supérieur au CHOP pour ce qui est des autres critères principaux d'évaluation secondaires. Le taux de rémission complète était significativement plus élevé dans le groupe sous BV combiné au CHP que dans celui sous CHOP (68 % c. 56 %, respectivement). Nettement moins de décès se sont produits dans le groupe sous BV combiné au CHP que dans celui sous CHOP (RRI stratifié : 0,66; IC à 95 % de 0,46 à 0,95; $p = 0,0244$), et le TRO en fin de traitement était significativement plus élevé avec le BV combiné au CHP qu'avec le CHOP.

Les résultats de l'analyse prédéfinie de la SSP évaluée par le CEI et contrôlée pour les erreurs de type I, dans le sous-groupe de patients atteints de LAGC systémique, concordent avec ceux de la SSP évaluée en tant que critère principal. La SSP des patients atteints de LAGC systémique, évaluée par le CEI, était significativement plus longue dans le groupe sous BV combiné au CHP que dans celui sous CHOP (RRI stratifié : 0,59; IC à 95 % de 0,42 à 0,84; $p = 0,0031$). La SSP médiane selon le CEI chez les patients atteints de LAGC systémique était de 55,66 mois (IC à 95 % de 48,20 à non atteinte) dans le groupe sous BV combiné au CHP et de 54,18 mois (IC à 95 % de 13,44 à non atteinte) dans celui sous CHOP.

Les analyses par sous-groupes sont considérées comme exploratoires, car l'étude ECHELON-2 n'était pas conçue pour tester des hypothèses particulières aux sous-groupes. Le seul sous-groupe pour lequel un test d'hypothèse avec contrôle du risque alpha a été établi au préalable est celui composé des patients atteints de LAGC systémique, pour l'évaluation de la SSP. L'analyse exploratoire menée dans le sous-groupe de patients atteints de LTAI montre un RRI de 1,40 pour la SSP (IC à 95 % de 0,64 à 3,07), et un RRI de 0,87 pour la SG (IC à 95 % de 0,29 à 2,58) dans le groupe sous BV combiné au CHP par rapport à celui sous CHOP. L'analyse exploratoire menée dans le sous-groupe de patients atteints de LTP-NS donne un RRI de 0,75 pour la SSP (IC à 95 % de 0,41 à 1,37), et un RRI de 0,83 pour la SG (IC à 95 % de 0,38 à 1,80) dans le groupe sous BV combiné au CHP comparativement à celui sous CHOP.

Résultats rapportés par les patients : aucune différence entre les groupes de traitement

Les résultats liés à la QV (critère d'évaluation exploratoire de l'étude ECHELON-2) ont été recueillis au moyen de trois questionnaires : EORTC QLQ-C30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30), FACT/GOG-NTX (Functional Assessment of Cancer Treatment Gynecologic Oncology Group – Neurotoxicity instrument) et EQ-5D-3L (European Quality of Life 5-Dimensions Questionnaire).

Des analyses descriptives de la QV liée à la santé ont été réalisées dans la population ITT, tandis que des analyses à posteriori ont été utilisées pour la modélisation statistique. Le taux de réponse globale aux questionnaires remplis par les patients était élevé (> 90 %) dans les deux groupes de traitement, et ce, jusqu'à la visite de fin de traitement. Le taux de réponse est demeuré généralement supérieur à 80 % avec l'EORTC QLQ-C30 et avec l'EQ-5D et supérieur à 70 % avec le FACT/GOG-NTX durant la période de suivi jusqu'au 24^e mois.

Les scores moyens relatifs à l'état de santé général, aux symptômes et au fonctionnement obtenus au questionnaire EORTC étaient plus faibles au départ dans le groupe sous BV combiné au CHP, comparativement à celui sous CHOP. Toutefois, ces scores se sont améliorés dans les deux groupes au cours de la période de traitement et sont revenus à des valeurs proches de la normale durant le suivi à long terme. Certaines différences statistiquement significatives entre les deux groupes et donnant l'avantage au CHOP ont été détectées à l'aide de modèles linéaires mixtes utilisés pour analyser la variation par rapport aux scores de départ. Cependant, aucune différence concernant les scores, à l'exception du score relatif à la diarrhée au cycle 7, qui était en faveur du CHOP, n'a été considérée comme importante sur le plan clinique d'après la différence minimale d'importance clinique (DMCI) publiée de 10.

En ce qui concerne la sous-échelle du questionnaire FACT/GOG-NTX évaluant la neurotoxicité, le promoteur note que les scores n'étaient pas significativement différents entre les groupes de traitement, et ce, jusqu'au cycle 8. À la visite de fin de traitement, le score était plus faible dans le groupe sous BV combiné au CHP que dans celui sous CHOP, ce qui concorde avec la fréquence supérieure des cas de neuropathie non résolus, observés dans le premier groupe. Néanmoins, les scores de neurotoxicité sont revenus aux valeurs de départ au cours du suivi à long terme. Les résultats, analysés au moyen de modèles linéaires mixtes, n'ont pas fait ressortir de différences entre les groupes de traitement en ce qui a trait à la variation par rapport aux scores de départ durant tous les cycles de traitement.

Les données recueillies à l'aide du questionnaire EQ-5D et de l'échelle visuelle analogique EuroQol étaient incluses dans le questionnaire EQ-5D-3L. En outre, les données du questionnaire EQ-5D indexées par arbitrage temporel ont été analysées à l'aide d'ensembles de valeurs provenant des É.-U. et du R.-U. Par comparaison avec le groupe sous CHOP, le groupe sous BV combiné au CHP avait un score moyen initial plus faible, qui a eu tendance à baisser, en règle générale tout au long de l'étude. Dans les deux

groupes de traitement, ces scores se sont améliorés au fil du temps. Les tendances décelées dans les deux ensembles de valeurs, celui des É.-U. et celui du R.-U. étaient comparables. La variation du score EQ-5D, depuis le départ, analysée à l'aide de modèles linéaires mixtes montre que, dans l'ensemble, il n'y a pas de différence entre les groupes de traitement d'après les deux ensembles de valeurs; la DMIC n'a pas été atteinte.

Limites : la population admise à l'étude ECHELON-2 est plus vaste que celle faisant l'objet de la demande de remboursement

La population admise à l'étude ECHELON-2 est plus large que celle faisant l'objet de la demande de remboursement présentée à l'ACMTS. Les patients présentant les histologies suivantes étaient admissibles à l'étude : LAGC systémique ALK positif avec un score IPI égal ou supérieur à deux, LAGC systémique ALK négatif, LTP-NS, LTAI, LLTA, LTAE et lymphome hépatosplénique à lymphocytes T; toutefois, la présente demande de remboursement ne concerne que les patients atteints de LAGC systémique ALK positif ayant un score IPI égal ou supérieur à deux ainsi que ceux atteints de LAGC systémique ALK négatif, de LTP-NS ou de LTAI. Elle s'applique donc à une vaste sous-population de patients (LAGC systémique ALK positif avec score IPI d'au moins deux, LAGC systémique ALK négatif, LTP-NS et LTAI) n'ayant pas fait l'objet d'une analyse distincte par rapport à la population ITT. Bien que le nombre de patients présentant d'autres histologies pathologiques, non incluses dans la demande de remboursement, soit faible (n = 10; 5 dans chaque groupe), les répercussions découlant de l'exclusion de ces 10 patients sur les résultats observés dans la population globale de l'étude sont inconnues.

Toutes les analyses portant sur les critères d'évaluation primaire et secondaires de l'efficacité et de l'innocuité réalisées dans le cadre de l'étude ECHELON-2 font abstraction du sous-type de la maladie. Même si les résultats se rapportant aux critères d'évaluation primaire et secondaires (SG) ont aussi été rapportés par sous-type de LTP, ils sont entachés d'une forte incertitude tenant au fait que l'étude n'était pas conçue pour tester des hypothèses propres à ces sous-groupes. Lorsque l'on combine tous les sous-groupes en un seul, sans égard au sous-type de LTP, on fait abstraction de l'éventuelle hétérogénéité clinique des processus pathologiques ou des possibles différences sur le plan de l'hétérogénéité pronostique en fonction du sous-type particulier de LTP.

Les analyses par sous-groupes sont considérées comme exploratoires, car l'étude ECHELON-2 n'était pas conçue pour tester des hypothèses propres aux sous-groupes. Le seul sous-groupe pour lequel un test d'hypothèse avec contrôle du risque alpha a été établi au préalable est celui composé des patients atteints de LAGC systémique, pour l'évaluation de la SSP. Les analyses exploratoires des sous-groupes peuvent donc uniquement servir à générer des hypothèses.

Innocuité : profil de toxicité maîtrisable et comparable dans les deux groupes

Le BV combiné au CHP a été bien toléré et son profil d'innocuité est semblable à celui du CHOP. Globalement, les EIAT, tous grades confondus, rapportés chez au moins 10 % des patients sont comparables dans le groupe sous BV combiné au CHP et dans celui sous CHOP (99 % c. 98 %, respectivement). Néanmoins, les EIAT suivants sont survenus à une fréquence supérieure dans le groupe sous BV combiné au CHP, comparativement à celui sous CHOP : les nausées (46 % c. 38 %), la diarrhée (38 % c. 20 %), la pyrexie (26 % c. 19 %), les vomissements (26 % c. 17 %), la fatigue (24 % c. 20 %) et l'anémie (21 % c. 16 %).

Les EIAT de grade 3 ou plus, survenus chez au moins 2 % des patients dans le groupe sous BV combiné au CHP (par rapport au groupe sous CHOP), sont comparables entre les groupes (66 % c. 65 %). Les EI de grade 3 ou plus le plus couramment observés étaient la neutropénie (35 % c. 34 %), la neutropénie fébrile (18 % c. 15 %) et l'anémie (13 % c. 10 %). Une proportion similaire de patients a éprouvé des effets indésirables graves (EIG), soit 87 % dans chaque groupe de traitement. Les EIG signalés chez au moins 2 % des patients dans le groupe sous BV combiné au CHP (par rapport à celui sous CHOP) comprenaient la neutropénie fébrile (14 % c. 12 %), la pneumonie (5 % c. 1 %), la pyrexie (4 % c. 3 %), la neutropénie (4 % c. 3 %), la pneumonite (2 % c. 0 %), le sepsis (2 % c. 2 %) et la diarrhée (2 % c. 1 %).

On note des taux comparables d'abandon du traitement entre les groupes à l'étude, avec un total de 29 patients (6 %) ayant éprouvé un EI menant à l'arrêt du traitement : 14 patients (6 %) dans le groupe sous BV combiné au CHP et 15 (7 %) dans celui sous CHOP.

De même, on rapporte un nombre comparable de cas de neuropathie périphérique induite par le traitement dans les deux groupes de l'étude : 117 patients (52 %) dans le groupe sous BV combiné au CHP et 124 (55 %) dans celui sous CHOP. Au total, 41 patients (18 %) dans le groupe sous BV combiné au CHP et 33 (15 %) dans celui sous CHOP ont présenté une neutropénie fébrile induite par le traitement.

Une prophylaxie primaire par le facteur de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF) a été administrée à 75 patients (34 %) dans le groupe sous BV combiné au CHP et à 61 (27 %) dans celui sous CHOP. Dans les deux groupes, le traitement prophylactique a réduit la fréquence et la gravité de la neutropénie fébrile et de la neutropénie de grade 3 ou plus à un degré semblable.

En tout, on compte 123 décès, soit 50 dans celui sous BV combiné au CHP et 73 dans celui sous CHOP. Dans le groupe sous BV combiné au CHP, le décès est lié à la maladie chez 36 patients et non lié chez 10 patients; le lien est inconnu chez 4 patients. Dans le groupe sous CHOP, ces chiffres étaient respectivement de 58, 7 et 8.

Besoin et fardeau de la maladie : besoin de traitements efficaces pouvant prolonger la rémission et la survie à long terme et mener éventuellement à la guérison

Le lymphome T regroupe un ensemble d'entités rares qui représentent de 5 % à 10 % de tous les cas de lymphome non hodgkinien (LNH). Le LTP constitue une vaste catégorie englobant plusieurs sous-types hétérogènes, dont le LTP-NS, le LAGC systémique et le LTAI, qui comptent pour près de 70 % de tous les cas de LTP. Les Statistiques canadiennes sur le cancer (2019) recensent environ 10 000 nouveaux cas de LNH par an. Si l'on suppose qu'environ 7 % de ces cas sont des LNH de type T, il y aurait approximativement 700 nouveaux cas de lymphome T, avec un taux d'incidence normalisé selon l'âge de 1,7 cas pour 100 000 personnes. De ces cas, environ 80 % (560 patients) seraient atteints d'un des sous-types visés par la demande de remboursement, soit de LTP-NS, de LAGC systémique ou de LTAI.

À l'heure actuelle, le traitement de référence des LTP au Canada est le CHOP ou le CHEOP, avec ou sans consolidation par une GCS autologue. Les schémas de chimiothérapie classique donnent, en général, des résultats médiocres. Dans une série d'études menées au Canada, la SG à cinq ans en présence de LTP-NS, de LTAI, de LAGC systémique ALK positif et de LAGC systémique ALK négatif était de 35 %, 36 %, 58 % et 34 % (Savage et coll., 2004). D'après le GOC, les patients atteints d'un LTP ont un besoin non comblé d'options thérapeutiques efficaces leur permettant d'obtenir une rémission et une survie à long terme, et éventuellement la guérison.

Commentaires de cliniciens inscrits : l'étude ECHELON-2 démontre un allongement significatif de la SSP et de la SG en faveur du BV combiné au CHP, lequel devrait être utilisé en première intention chez les patients atteints d'un LTP

Deux comptes rendus (un compte rendu collectif et un compte rendu individuel) ont été transmis par des cliniciens au sujet de l'examen de ce traitement. Ces comptes rendus indiquent que le BV combiné au CHP procure un bénéfice au regard de la SSP et de la SG chez les patients admissibles atteints d'un LTP, et que les critères d'admissibilité de l'étude sont représentatifs de la population vue en consultation dans la pratique clinique. Les cliniciens considèrent qu'il faudrait plus de données sur l'utilisation de ce traitement en dehors de cette population. Le BV combiné au CHP devrait être utilisé comme traitement de première intention chez les patients atteints d'un LTP, dont les besoins médicaux à ce jour sont importants et non comblés. L'examen diagnostique complémentaire de l'expression de CD30 se fait de façon systématique et peut être demandé lors de l'évaluation pathologique.

Valeurs et attentes des patients

Expérience des patients atteints de LTP : survie et rémission plus longues, QV améliorée et effets secondaires moins nombreux

Un groupe de défense des intérêts des patients a fourni des commentaires dans le cadre de cette demande d'examen. Selon les patients, les symptômes du LTP qui nuisent le plus souvent à la QV sont la fatigue ou le manque d'énergie, suivis de la fièvre et de l'hypertrophie des ganglions lymphatiques. Les patients notent que les nausées/vomissements et les aphtes buccaux constituent les effets secondaires du traitement actuel les plus difficiles à tolérer. Ils mentionnent aussi que leur traitement a des répercussions négatives importantes sur la fatigue et les niveaux d'activité.

En ce qui concerne les valeurs et les attentes exprimées par les patients à l'égard d'un nouveau traitement, tous les répondants s'entendent sur le fait que le choix d'un médicament en fonction de ses effets secondaires connus et des résultats attendus du traitement est d'une importance extrême. La majeure partie des répondants sont disposés à tolérer les effets secondaires, même importants, des nouveaux traitements médicamenteux. Lorsqu'il est question de l'importance des divers effets d'un nouveau médicament ou traitement contre le LTP, le groupe de défense des intérêts des patients souligne que ces derniers accordent une place prioritaire à l'allongement de la survie et de la rémission, à l'amélioration de la QV et à la réduction des effets secondaires.

Valeurs des patients au sujet du traitement : bonne tolérance globale, répercussions sur la fatigue et les niveaux d'activité

En tout, deux répondants ont indiqué avoir déjà été traités par le BV combiné au CHP. Dans l'ensemble, ils ont bien toléré le traitement et signalent que la fatigue, qui s'est aggravée pendant le traitement, a été l'effet secondaire le plus difficile à supporter. Ils font état des effets secondaires suivants : fatigue, perte des cheveux, aphtes buccaux et neutropénie. Un répondant signale avoir

souffert d'infections, de diarrhée, de réaction à la perfusion, de picotements ou d'engourdissements (neuropathie périphérique), de difficultés à respirer et (ou) de constipation. Un répondant signale avoir ressenti une certaine détresse causée par une réaction à la perfusion, à une seule reprise. Le traitement par le BV combiné au CHP a des répercussions négatives sur les aspects suivants de la qualité de vie : fatigue liée au traitement, niveau d'activité, tolérance du traitement, durée des perfusions, nombre de visites à la clinique, nombre et fréquence des infections.

ÉVALUATION ÉCONOMIQUE

Le BV est présenté en flacons de 50 mg. La posologie recommandée pour ce médicament est de 1,8 mg/kg toutes les trois semaines, en combinaison avec le CHP. Au prix soumis par le promoteur, soit 4 840 \$ le flacon, le cout par dose pour un patient de 74,4 kg (d'après les caractéristiques initiales décrites dans l'étude ECHELON-2) est de 14 520 \$. Le cout par cycle varie de 87 120 \$ à 116 160 \$ pour six à huit cycles de traitement.

Le promoteur a présenté une analyse partitionnée de la survie comparant le BV combiné au CHP et le CHOP dans le cadre du traitement du LAGC systémique, du LTP-NS ou du LTAL chez l'adulte non traité auparavant dont la tumeur exprime la classe de différenciation (CD) 30. Il a procédé à des analyses de scénarios intégrant le CHOEP en tant que comparateur. L'analyse économique prend en compte la perspective d'un payeur public de soins de santé canadien, sur un horizon temporel équivalant à la durée de vie (45 ans). Les pourcentages de patients chez qui la maladie n'avait pas évolué, de ceux chez qui elle avait évolué ou encore de ceux qui étaient décédés à un moment quelconque du modèle d'horizon temporel étaient tirés de courbes de survie non mutuellement exclusives. L'efficacité clinique du BV combiné au CHP et du CHOP découle de l'étude ECHELON-2. Les patients qui étaient atteints de sous-types de LLTA ou de LTAE dans l'étude ECHELON-2 ont été exclus de l'analyse, qui n'a inclus que le sous-groupe de patients atteints de LAGC systémique, de LTP-NS ou de LTAL, conformément à l'indication de financement. Différents modèles paramétriques ont été ajustés aux données de l'étude afin d'extrapoler l'effet du traitement au-delà des observations. Le promoteur a présumé que l'effet thérapeutique associé à la GCS et au traitement ultérieur était implicitement pris en compte lors de l'application des résultats de l'étude relatifs à la SSP et à la SG.

Le promoteur rapporte un RCED, établi par calcul probabiliste, de 32 470 \$ par année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée pour le BV combiné au CHP comparativement au CHOP, et de 27 859 \$ par AVAQ gagnée comparativement au CHOEP.

Voici les principales limites de l'analyse économique du promoteur selon l'ACMTS :

- Le promoteur a omis d'inclure le CHOEP à titre de comparateur dans son analyse du scénario de référence, mais il l'a inclus sur demande dans l'analyse de scénarios.
- Les populations de patients sont hétérogènes sur le plan des sous-types histologiques, menant à des différences de survie entre les sous-types, ce qui devrait avoir une incidence sur le rapport cout/efficacité du BV combiné au CHP. Le promoteur a présenté une analyse ne permettant pas d'effectuer une stratification par sous-type histologique, mais a fourni, à la demande de l'ACMTS, un modèle distinct pour le sous-type correspondant au LAGC systémique. Le rapport cout/efficacité du traitement dans le cas du LTP-NS et des sous-types d'AITL n'est pas connu.
- L'extrapolation à long terme des données sur la SG est entachée d'une forte incertitude, car les bénéfices thérapeutiques à long terme sur la durée de l'horizon temporel (45 ans) ont été extrapolés à partir de données préliminaires et à court terme (suivi médian de 36 mois), ce qui augmente le risque de surestimation de la survie des patients. De plus, comme les extrapolations des données sur la SG à long terme ont pour effet d'augmenter la durée de survie par rapport à celle qui serait observée dans la population générale, le promoteur a remplacé les taux de SG extrapolés par ceux de la population générale. Le GOC juge irréaliste l'hypothèse sous-tendant que la survie de ces patients serait comparable à celle de la population générale à un moment donné.
- Les valeurs d'utilité associées aux états de santé utilisées dans le modèle du promoteur se fondent sur le questionnaire EQ-5D de l'étude ECHELON-2. Dans son analyse, le promoteur a eu recours à un processus de pondération de l'ensemble de valeurs américaines, et pour cette raison, les valeurs d'utilité pourraient ne pas refléter les préférences des patients canadiens. Par ailleurs, ces valeurs sont probablement surestimées, car celles reflétant l'état de non-progression de la maladie sont très proches des valeurs estimées pour la population générale de Canadiens en bonne santé.
- Les valeurs de désutilité attribuées aux EI qui sont liés au traitement n'ont pas été incluses dans le scénario de référence du promoteur. Les valeurs de désutilité attribuées aux EI de grades 3 et 4 ont été prises en compte dans les analyses de scénarios, à l'exception des EI considérés comme importants sur le plan clinique par les experts et les groupes de patients consultés par l'ACMTS.
- La structure du modèle du promoteur ne tient pas compte explicitement de la GCS. Étant donné que les patients soumis à une GCS peuvent bénéficier d'une survie plus longue que ceux qui n'en reçoivent pas, la GCS devrait faire l'objet d'une modélisation séparée qui évaluerait les répercussions des divers taux de GCS sur le rapport cout/efficacité global du BV combiné au CHP.

Afin de prendre en compte les limites susmentionnées, l'ACMTS a pris acte des facteurs suivants : inclusion du CHOEP à titre de comparateur (en présumant que ce traitement est aussi efficace que le CHOP), extrapolations à long terme différentes, inclusion d'une mortalité accrue non liée au cancer, utilisation d'un ensemble de valeurs du R.-U. appliqué aux données du questionnaire EQ-5D recueillies pendant l'étude ECHELON-2, inclusion de valeurs de désutilité attribuées aux EI et horizon temporel révisé à 42 ans (c.-à-d. jusqu'à ce que la cohorte atteigne l'âge de 100 ans). L'ACMTS estime que le RCED du BV combiné au CHP est de 79 319 \$ par AVAQ gagnée comparativement au CHOP, de 72 991 \$ par AVAQ gagnée comparativement au CHOEP. Des réductions de prix de 30 % à 35 % permettraient d'abaisser le RCED à environ 50 000 \$ par AVAQ.

Certaines des limites relevées n'ont pu être résolues. Il s'agit des répercussions des différentes proportions de patients subissant une GSC en traitement de consolidation et des EI de grades 1 et 2 pertinents pour les patients. À la demande de l'ACMTS, le promoteur a présenté un modèle distinct pour le sous-type de patients atteints de LAGC systémique. Cependant, ce modèle étant différent de celui fourni pour la population globale, l'ACMTS n'a pas été en mesure de répéter l'ensemble des analyses conformément à son scénario de référence.

FAISABILITÉ DE L'ADOPTION

Aspects à prendre en considération dans la mise en œuvre et impact budgétaire : l'analyse d'impact budgétaire présentée fait état d'une sous-estimation

L'ACMTS note que les principaux facteurs ayant une incidence sur le budget supplémentaire prévu comprennent le nombre de cycles de traitement par le BV combiné au CHP, la proportion des cas de LNH qui correspondent à un LTP, ainsi que la part de marché du traitement. Plusieurs limites sont relevées dans l'analyse d'impact budgétaire présentée et celles-ci pourraient avoir conduit à une sous-estimation de l'impact budgétaire total du BV combiné au CHP. L'ACMTS a donc apporté des changements qui comprennent l'utilisation des coûts des comparateurs pratiqués en Ontario, l'utilisation de données actualisées sur l'incidence, l'inclusion des coûts des traitements prophylactiques et l'utilisation d'une part de marché mise à jour.

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 ^{re} Maureen Trudeau, oncologue (présidente)	D ^r Anil Abraham Joy, oncologue
D ^{re} Catherine Moltzan, oncologue (vice-présidente)	D ^{re} Christine Kennedy, médecin de famille
Daryl Bell, patient substitut	D ^r Christian Kollmannsberger, oncologue
D ^r Kelvin Chan, oncologue	Cameron Lane, patient
Lauren Flay Charbonneau, pharmacienne	D ^r Christopher Longo, économiste de la santé
D ^r Winson Cheung, oncologue	Valerie McDonald, patiente
D ^r Michael Crump, oncologue	D ^{re} Marianne Taylor, oncologue
D ^r Avram Denburg, oncologue pédiatre	D ^{re} W. Dominika Wranik, économiste de la santé
D ^{re} Leela John, pharmacienne	

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

- Le D^r Avram Denburg, qui n'était pas présent à la réunion.
- Le D^r Christopher Longo, qui n'était pas présent à la discussion et aux délibérations sur cet examen.
- La D^{re} Maureen Trudeau, qui n'a pas voté en raison de sa fonction de présidente du Comité.

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

D ^{re} Maureen Trudeau, oncologue (présidente)	D ^r Anil Abraham Joy, oncologue
D ^{re} Catherine Moltzan, oncologue (vice-présidente)	D ^{re} Christine Kennedy, médecin de famille
Daryl Bell, patient substitut	D ^r Christian Kollmannsberger, oncologue
D ^r Kelvin Chan, oncologue	Cameron Lane, patient
Lauren Flay Charbonneau, pharmacienne	D ^r Christopher Longo, économiste de la santé
D ^r Winson Cheung, oncologue	Valerie McDonald, patiente
D ^r Michael Crump, oncologue	D ^{re} Marianne Taylor, oncologue
D ^r Avram Denburg, oncologue pédiatre	D ^{re} W. Dominika Wranik, économiste de la santé
D ^{re} Leela John, pharmacienne	

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

- La D^{re} Maureen Trudeau, qui n'a pas voté en raison de sa fonction de présidente du Comité.

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 divulguer les conflits d'intérêts au fur et à mesure. En ce qui concerne l'examen du BV dans le traitement du LTP, aucun membre n'est en conflit d'intérêts réel, possible ou perçu et, conformément aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts, 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 patients, 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. Le présent document ne contient aucune information confidentielle.

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).

ANNEXE 1 : RÉPONSES DU CEEP AUX QUESTIONS DU GCP SUR LA MISE EN ŒUVRE

Question du GCP	Recommandation du CEEP
<ul style="list-style-type: none"> Le GCP désire obtenir des renseignements sur l'emploi du BV en association avec d'autres schémas de chimiothérapie que le CHP. 	<ul style="list-style-type: none"> Bien que l'étude ECHELON-2 n'ait pas évalué le BV en combinaison avec le cyclophosphamide, l'épirubicine et la prednisone, le CEEP partage l'avis du GOC indiquant que les résultats de cette étude peuvent être généralisés au BV administré en association avec le cyclophosphamide, l'épirubicine et la prednisone. La plupart des cliniciens considèreraient que le CHP et l'association de cyclophosphamide, d'épirubicine et de prednisone sont interchangeables dans le traitement des LTP.
<ul style="list-style-type: none"> Le GCP note qu'il se pourrait que l'indication du BV soit élargie et qu'on l'administre en deuxième intention, ou au-delà, aux patients présentant un LTP récidivant ou réfractaire à la suite d'un traitement initial de première intention. 	<ul style="list-style-type: none"> Le CEEP partage l'avis du GOC soulignant le manque de données probantes pour étayer l'utilisation du BV combiné au CHP en deuxième intention, ou au-delà, chez un patient en rechute qui a déjà reçu ce traitement. On manque également de données probantes concernant l'efficacité du BV combiné à d'autres médicaments dans un contexte de maladie récidivante ou réfractaire.
<ul style="list-style-type: none"> Le GCP désire en savoir plus sur la pertinence d'administrer une monothérapie par le BV pour la prise en charge d'un LAGC systémique ou d'autres types de LTP exprimant la protéine CD30, après un traitement de première intention par le BV combiné au CHP. Si l'administration ultérieure de BV s'avérait pertinente, quel serait le délai approprié entre la fin du traitement de première intention et la récurrence? 	<ul style="list-style-type: none"> Le CEEP n'est pas certain du délai approprié avant d'administrer une monothérapie par le BV, car les données probantes sont insuffisantes pour orienter la prise de décisions à cet égard. Il note cependant que le GOC propose d'attendre 6 mois entre la fin du traitement de première intention et la récurrence avant d'administrer le BV en monothérapie.
<ul style="list-style-type: none"> Le GCP note que le LTP constitue un groupe hétérogène de lymphomes agressifs comportant de nombreux sous-types. Il sera important d'établir clairement quels sous-types seront admissibles au traitement par le BV. 	<ul style="list-style-type: none"> Lors de l'analyse de la SSP dans les sous-groupes traités dans le cadre de l'étude ECHELON-2, le seul sous-groupe pour lequel un test d'hypothèse avec contrôle du risque alpha avait été établi au préalable était celui des patients atteints de LAGC systémique. Le CEEP, à l'instar du GOC, juge raisonnable d'étendre le traitement par le BV combiné au CHP aux sous-types de LTP-NS et de LTAI pour les raisons suivantes : les résultats relatifs à la SG dans ces sous-groupes concordent avec ceux obtenus pour l'ensemble de la population de l'étude; ces deux types de tumeurs (LTP-NS et LTAI) sont des tumeurs ganglionnaires semblables au LAGC systémique; les tumeurs de ces sous-types exprimant la protéine CD30 sont rares, rendant peu probable la réalisation d'ECR sur ces tumeurs; le traitement a eu un profil d'innocuité similaire dans tous les sous-groupes et l'expression de CD30 est la cible du mécanisme d'action du BV. Le CEEP estime qu'il serait raisonnable d'étendre au cas par cas le traitement par le BV combiné au CHP à d'autres sous-types, notamment le LLTA et le LTAE. Malgré la petite taille des échantillons des sous-groupes de LLTA et de LTAE dans l'étude ECHELON-2, le Comité estime raisonnable de généraliser les résultats de l'étude aux patients atteints de LLTA et de LTAE, car ces patients étaient inclus dans les analyses en intention de traiter, et qu'il est improbable que des essais cliniques spécialement conçus pour étudier ce petit sous-groupe de patients aient lieu. De plus, il n'y a aucune raison apparente sur le plan biologique de présumer que les résultats du traitement par le BV combiné au CHP seraient différents entre les sous-types de LTP exprimant la protéine CD30. Le CEEP reconnaît qu'on ne dispose pas de suffisamment de données probantes pour formuler une recommandation éclairée sur l'emploi du BV

Question du GCP	Recommandation du CEEP
	combiné au CHP chez les patients atteints d'un LAGC systémique ALK positif et dont le score IPI est faible (< 2). En conséquence, il indique qu'il faudrait présenter à l'ACMTS une demande d'examen séparée concernant l'emploi de ce traitement dans le traitement du LAGC systémique ALK positif, associé à un faible score IPI.
<ul style="list-style-type: none"> Le GCP note que des ressources supplémentaires (p. ex., soins infirmiers et visites à la clinique) sont nécessaires pour la surveillance et le traitement des réactions liées à la perfusion et des EI (p. ex., diarrhée, neutropénie/neutropénie fébrile et neuropathie périphérique) ainsi que pour la surveillance de la formule sanguine complète. 	<ul style="list-style-type: none"> Le CEEP partage l'avis du GOC indiquant que l'on n'anticipe pas de besoin accru en matière de ressources en soins de santé (au-delà de celles habituellement requises pour les traitements comparateurs) en vue de surveiller et de traiter les effets toxiques.
<ul style="list-style-type: none"> Le GCP note qu'il faudra également tenir compte du coût du traitement de soutien (p. ex., le G-CSF) lors de la mise en œuvre, car ce traitement sera probablement requis à titre de prophylaxie primaire. 	<ul style="list-style-type: none"> Le G-CSF est considéré comme le traitement de référence dans la pratique canadienne pour certains patients. Son administration dans la pratique clinique dépend du médecin et les critères qui y sont associés varient d'une province et d'un territoire à l'autre (p. ex., au Manitoba, les patients de plus de 65 ans qui sont atteints de plusieurs affections comorbides y sont admissibles). Les résultats de l'étude sont généralisables à la population de patients canadiens.

ALK : kinase du lymphome anaplasique; BV : brentuximab védotine; CEEP : Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS; CHP : cyclophosphamide, doxorubicine et prednisone; ECR : essai clinique randomisé; EI : effet indésirable; G-CSF : facteur de stimulation des colonies de granulocytes; GOC : groupe d'orientation clinique; IPI : International Prognostic Index; ITT : intention de traiter; LAGC : lymphome anaplasique à grandes cellules; LTAE : lymphome T associé à une entéropathie; LTAL : lymphome T angio-immunoblastique; LTP : lymphome T périphérique; LTP-NS : lymphome T périphérique non spécifié; SG : survie globale; SSP : survie sans progression.