

COMITÉ D'EXPERTS EN EXAMEN DU PPEA (CEEP)

Recommandation finale au sujet du brentuximab védotine (Adcetris) dans le traitement du lymphome anaplasique à grandes cellules cutané primitif ou du mycosis fongoïde

Médicament	brentuximab védotine (Adcetris)
Critère de remboursement demandé	Dans le traitement du lymphome anaplasique à grandes cellules primitif cutané ou du mycosis fongoïde exprimant le CD30 chez le patient adulte ayant déjà reçu un traitement systémique.
Demandeur	Seattle Genetics
Fabricant	Seattle Genetics
Date de l'avis de conformité	Le 21 décembre 2018
Date de présentation de la demande	Le 30 mars 2020
Parution de la recommandation initiale	Le 1 ^{er} octobre 2020
Parution de la recommandation finale	Le 3 décembre 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 CEEP formule la présente recommandation finale après avoir réexaminé la recommandation initiale et pris en compte la rétroaction des parties prenantes. 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 védotine coûte 14 520 \$ par cycle (21 jours) ou 19 360 \$ par mois (28 jours).
<p>Recommandation du CEEP</p> <p><input type="checkbox"/> Rembourser</p> <p><input checked="" 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 primitif cutané (LAGCpc) ou du mycosis fongoïde (MF) exprimant le CD30 chez le patient adulte ayant déjà reçu un traitement systémique si la condition suivante est remplie :</p> <ul style="list-style-type: none"> • l'amélioration du rapport cout/efficacité jusqu'à un degré acceptable. <p>Les patients admissibles doivent avoir un bon indice fonctionnel et une confirmation de l'expression du CD30 (définie comme présentant au moins 10 % de cellules cancéreuses ou de l'infiltrat lymphocytaire exprimant le CD30). Les patients atteints d'un MF doivent avoir déjà reçu au moins un traitement systémique et ceux atteints d'un LAGCpc doivent avoir déjà reçu au moins un traitement systémique ou une radiothérapie. Le traitement par le BV doit se poursuivre pendant un maximum de 16 cycles (48 semaines de traitement) ou jusqu'à ce qu'il y ait progression de la maladie ou apparition d'effets toxiques inacceptables, selon l'éventualité qui survient en premier.</p> <p>Le Comité formule cette recommandation, car il est convaincu du bénéfice clinique net du BV par rapport au choix du médecin (soit le méthotrexate ou le bexarotène) sur la base d'une amélioration statistiquement significative et importante sur le plan clinique de la réponse tumorale objective persistant pendant au moins quatre mois (RTO4) et de la survie sans progression (SSP), d'un profil de toxicité gérable, de même que d'une diminution statistiquement significative du fardeau des symptômes, d'une absence de détérioration de la qualité de vie (QV) et d'un besoin d'options thérapeutiques qui fournissent une réponse à long terme.</p> <p>Le CEEP est d'avis que le BV répond aux attentes des patients en ce qu'il offre une autre option thérapeutique, diminue le fardeau des symptômes, ne détériore pas la QV et présente des effets secondaires gérables.</p> <p>Le Comité en arrive à la conclusion que, d'après l'analyse économique du promoteur et au prix indiqué, le BV n'est pas rentable comparativement au choix du médecin (soit le méthotrexate ou le bexarotène). Les résultats de cette analyse sont influencés par le cout élevé du BV, et il subsiste une incertitude en raison des limites du modèle soumis par le promoteur. Le CEEP conclut donc qu'une réduction du prix du BV serait nécessaire pour qu'il soit rentable par rapport au choix du médecin. Il conclut également que l'impact budgétaire est sous-estimé et que l'utilisation du BV au prix indiqué aurait une incidence importante.</p>
Prochaines étapes possibles pour les parties prenantes	<p>Ententes sur le prix pour améliorer le rapport cout/efficacité et réduire l'impact budgétaire</p> <p>Étant donné que le CEEP est convaincu du bénéfice clinique net du BV par rapport au choix du médecin (soit le méthotrexate ou le bexarotène) dans le traitement du LAGCpc ou du MF chez le patient adulte ayant déjà reçu un traitement systémique, les provinces et territoires devraient envisager de conclure des ententes sur le prix qui permettraient d'améliorer le rapport cout/efficacité du BV jusqu'à l'atteinte d'un degré acceptable et de réduire l'impact budgétaire.</p> <p>Veuillez 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.</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 :	
Le bénéfice clinique	Les valeurs et les attentes des patients
L'évaluation économique	La faisabilité de l'adoption

Le MF et le LAGCpc sont des sous-types de lymphomes T cutanés (LTC) qui représentent environ de 80 % à 85 % de tous les LTC. Le diagnostic du LTC nécessite souvent une combinaison d'évaluations, à savoir le prélèvement de biopsies cutanées et la collecte de données cliniques, histopathologiques et immunohistochimiques. Au stade précoce de la maladie, le MF se caractérise par des plaques, des placards et des tumeurs cutanées accompagnées d'une atteinte ganglionnaire, mais à un stade plus avancé, il peut se propager aux nœuds lymphatiques, au sang et aux viscères. Le syndrome de Sézary se caractérise comme étant une variante apparentée du MF. Le LAGCpc se caractérise par de grandes tumeurs ulcéreuses isolées ou groupées. Le taux de survie après cinq ans est estimé à 88 % chez les patients atteints d'un MF et à 95 % chez ceux atteints d'un LAGCpc. Le CEEP partage l'avis du groupe d'orientation clinique (GOC) et du clinicien inscrit selon lequel il n'existe actuellement aucun traitement de référence pour les patients atteints d'un MF ou d'un LAGCpc, et que les traitements offerts peuvent varier selon la province ou le territoire et la pratique clinique. Les objectifs thérapeutiques sont de fournir une maîtrise locale de la maladie, d'accroître la survie, de prolonger la rémission, de diminuer les symptômes et d'améliorer la QV du patient. L'allogreffe de cellules souches est la seule option thérapeutique curative chez les patients présentant des fonctions organiques adéquates. Les patients atteints d'un MF au stade précoce reçoivent des traitements cutanés (stéroïdes topiques, radiothérapie localisée, rayons ultraviolets); au stade avancé de la maladie, des traitements aux rétinoïdes, à l'interféron et par voie systémique sont offerts. Chez les patients atteints d'un LAGCpc, l'intervention chirurgicale et la radiothérapie sont les premiers traitements offerts au stade précoce de la maladie; au stade avancé, des traitements systémiques (p. ex., méthotrexate, interféron, monochimiothérapie) sont offerts. La polychimiothérapie est généralement réservée aux patients présentant une maladie étendue chez qui monothérapie a échoué. Les options thérapeutiques actuelles fournissent un taux de réponse durable limité et des résultats faibles, et les patients peuvent recevoir plusieurs types de traitements et séries d'un même traitement pour parvenir à maîtriser la maladie. Pour de nombreuses monothérapies, la proportion de patients obtenant une réponse objective qui dure environ de quatre à six mois est d'environ 20 % à 35 %. Dans l'ensemble, le CEEP conclut qu'un besoin est à combler en matière d'options thérapeutiques efficaces pour parvenir à une maîtrise de la maladie, obtenir une réponse à long terme et améliorer la QV chez les patients atteints d'un LAGCpc ou d'un MF.

Le CEEP a délibéré sur les résultats d'un essai clinique randomisé de phase III, multicentrique et mené en mode ouvert (ALCANZA) qui compare le BV au choix du médecin (soit le méthotrexate ou le bexarotène) dans le traitement du LAGCpc ou du MF exprimant le CD30 chez des patients adultes ayant déjà reçu au moins un traitement systémique, ou une radiothérapie dans le cas des patients atteints d'un LAGCpc. Le CEEP salue la réalisation d'un essai de phase III sur cette maladie relativement rare et chez une population hétérogène de LTC, étant donné que les traitements évalués antérieurement contre le LTC reposent sur des données provenant d'essais cliniques non randomisés. Le promoteur a mené un essai comparatif randomisé qui comprend différents sous-types de LTC. Bien qu'il n'y ait aucune comparaison à d'autres traitements offerts, le CEEP juge pertinent que l'essai compare le BV à un traitement actif. En outre, le nombre de traitements approuvés dans ce contexte est limité, et les groupes témoins des essais cliniques peuvent ne pas refléter les agents thérapeutiques offerts aux patients; toutefois, à l'instar du GOC, le CEEP est d'avis que le méthotrexate et le bexarotène sont des comparateurs appropriés, même si l'accès au bexarotène est limité. Le critère d'évaluation principal de l'essai est la RTO4, définie comme étant la proportion de patients obtenant une réponse tumorale objective persistant pendant au moins quatre mois et déterminée par un centre d'examen indépendant (CEI). La RTO4 est un critère d'évaluation composite comportant un score de réponse globale fondé sur plusieurs variables, dont une évaluation cutanée effectuée par le chercheur et exprimée par le score mSWAT (modified Severity Weighted Assessment Tool), des examens radiographiques des nœuds lymphatiques et des viscères réalisés par un CEI et, dans le cas des patients atteints d'un MF, une numération des cellules de Sézary circulantes effectuée par un CEI. L'essai montre une amélioration statistiquement significative et importante sur le plan clinique de la RTO4 qui donne l'avantage au BV par rapport au choix du médecin. La RTO4 est considérée par le GOC comme étant un critère d'évaluation acceptable et qui reflète les évaluations effectuées habituellement dans la pratique clinique chez les patients atteints d'un LAGCpc ou d'un MF. En outre, une durée de réponse d'au moins quatre mois est acceptable, compte tenu de l'importance d'obtenir une réponse durable et prolongée chez cette population de patients. Cet essai montre également une amélioration statistiquement significative et importante sur le plan clinique de la SSP qui donne l'avantage au BV par rapport au choix du médecin, et les résultats relatifs à la survie globale (SG) démontrent une tendance vers une supériorité du traitement par le BV par rapport à celui au choix du médecin, mais les analyses de la SG sont considérées comme étant de nature exploratoire et doivent être interprétées avec prudence. Une incertitude considérable subsiste concernant l'ampleur du bénéfice de SG du BV qui repose sur les résultats de l'essai.

Le CEEP s'est penché sur le profil d'innocuité du BV et constate qu'en général, la fréquence des événements indésirables (EI) de grade 3 ou plus, des EI liés au traitement de grade 3 ou plus et des EI graves est semblable dans les deux groupes de traitement de l'essai ALCANZA. Toutefois, une proportion plus élevée de patients ont abandonné le traitement pour cause d'EI dans le groupe du BV que dans celui du choix du médecin. Dans l'ensemble, le CEEP conclut que le BV présente un profil de toxicité gérable et que les EI pourraient être pris en charge par des soins de soutien et des modifications posologiques.

Le CEEP s'est penché sur les résultats relatifs à la QV présentés dans l'essai ALCANZA et constate que l'analyse des résultats rapportés par les patients à l'aide du domaine des symptômes du questionnaire Skindex-29 est un critère d'évaluation secondaire important qui montre une diminution du fardeau des symptômes plus importante (différence statistiquement significative) dans le groupe du BV que dans celui du choix du médecin. Aucune méthode validée de différence minimale importante (DMI) n'est applicable au questionnaire Skindex-29; le promoteur a réalisé sa propre analyse pour déterminer une DMI afin d'interpréter les résultats relatifs aux symptômes du questionnaire Skindex-29. Bien que la diminution du fardeau des symptômes soit statistiquement significative, il n'est pas certain que cette diminution puisse être considérée comme étant importante sur le plan clinique. Par ailleurs, d'autres mesures relatives à la QV, comme les domaines émotionnel et fonctionnel du questionnaire Skindex-29, le questionnaire Functional Assessment of Cancer Therapy–General (FACT-G) et le questionnaire EuroQol 5-Dimensions (EQ-5D), ne montrent aucune différence importante entre les groupes de traitement. Dans l'ensemble, le CEEP conclut que la QV est similaire entre les deux groupes et que le traitement par le BV ne semble avoir aucun effet défavorable sur la QV comparativement au traitement au choix du médecin. Les analyses de la QV comportent des limites et elles doivent être interprétées avec prudence.

Dans l'ensemble, le CEEP est convaincu du bénéfice clinique net du traitement par le BV par rapport au choix du médecin dans le traitement du LAGCpc ou du MF exprimant le CD30 chez le patient ayant déjà reçu un traitement systémique sur la base d'une amélioration statistiquement significative et importante sur le plan clinique de la RTO4 et de la SSP, d'un profil de toxicité gérable, d'une diminution du fardeau des symptômes, d'une absence de détérioration de la QV et d'un besoin d'options thérapeutiques qui fournissent une réponse à long terme.

Le CEEP a délibéré sur un exposé conjoint d'observations des patients provenant de deux groupes de défense des intérêts des patients, soit Lymphome Canada et l'Alliance canadienne des patients en dermatologie (ACPD) concernant le BV. Il s'est penché sur le fardeau important sur la QV à cause des symptômes du LAGCpc et du MF et des effets secondaires des traitements utilisés actuellement. En particulier, les patients éprouvent de grandes difficultés quant aux symptômes liés à l'atteinte de leur peau par le lymphome et doivent faire face aux fardeaux physique et émotionnel causés par l'aspect visuel des lésions cutanées associées à cette maladie. L'apparence de la peau et les démangeaisons cutanées sont les symptômes mentionnés le plus souvent comme ayant des répercussions négatives sur la QV. Les sentiments de stress, d'angoisse et d'inquiétude et l'appréhension à propos de l'image corporelle sont des préoccupations importantes liées à l'état du patient qui entraînent une diminution de l'estime de soi, un retrait des interactions sociales et un sentiment d'isolement. Un besoin est à combler dans ce contexte, car le LTC est une maladie chronique et sans traitement de référence, et les traitements offerts actuellement n'offrent pas une réponse durable aux patients. Les patients souhaitent de nouvelles options thérapeutiques (car ils doivent supporter leur maladie sur de longues périodes et recevoir de multiples traitements), une survie prolongée, une meilleure QV, une rémission plus longue et des effets secondaires moins nombreux. Il semble que le BV entraîne une diminution du fardeau des symptômes, et à l'instar du GOC, le CEEP estime qu'une diminution plus importante des symptômes cutanés peut améliorer la QV du patient. Dans l'ensemble, le CEEP conclut que le BV répond aux attentes des patients en ce qu'il offre une autre option thérapeutique, présente des effets secondaires moins nombreux, diminue le fardeau des symptômes et ne détériore pas la QV.

Le CEEP a délibéré sur le rapport cout/efficacité du BV par rapport à celui d'un comparateur mixte appelé choix du médecin qui comprend soit le méthotrexate ou le bexarotène. Sur la base de la description par groupe d'orientation économique (GOE) des limites du modèle soumis, il subsiste une incertitude importante à cause de l'impossibilité de pallier des limites importantes. L'une de ces préoccupations est associée à l'utilisation d'un comparateur mixte au choix du médecin (c.-à-d. de regrouper le méthotrexate et le bexarotène, ce dernier étant rarement prescrit, plutôt que de modéliser chaque traitement séparément) et à l'exclusion d'autres comparateurs pertinents (p. ex., les interférons alpha). Ainsi, on ne connaît pas le rapport cout-efficacité du BV par rapport à celui de comparateurs pertinents. Le BV est associé à un gain différentiel d'années de vie ajustées en fonction de la qualité (AVAQ) de 0,08 lorsqu'on le compare au choix du médecin. Toutefois, il est associé à un gain d'AVAQ moins important de 0,37 pendant la période de l'essai et à un gain supplémentaire d'AVAQ de 0,45 durant la période extrapolée (c.-à-d. $-0,37 + 0,45 = 0,08$), ce qui laisse planer une incertitude encore plus grande quant à l'efficacité clinique et au rapport cout/efficacité du BV. Une réduction de prix d'au moins 64 % est nécessaire pour que le BV soit considéré comme rentable au seuil de disposition à payer de 50 000 \$ par AVAQ gagnée comparativement au choix du médecin.

Lors du réexamen de la recommandation initiale, le CEEP s'est penché sur les commentaires du promoteur, qui est d'accord en partie avec celle-ci, mais qui rejette l'évaluation pharmacoéconomique, qui excluait l'allogreffe de cellules souches dans la voie thérapeutique suivie du BV comme traitement ultérieur. En consultation avec le GOC, l'ACMTS a réalisé de nouvelles analyses sur

le rapport cout/efficacité pour répondre aux commentaires reçus. Le CEEP s'est penché sur la proportion révisée de patients qui ont répondu au traitement après avoir subi une allogreffe de cellules souches et reçu le BV comme traitement ultérieur. Il en arrive à la conclusion qu'à la lumière de l'analyse économique de l'ACMTS ainsi qu'au prix indiqué, le BV n'est pas rentable comparativement au choix du médecin (méthotrexate ou bexarotène).

Le CEEP s'est également penché sur l'analyse d'impact budgétaire et constate que les facteurs qui influent le plus sur l'estimation de l'impact budgétaire sont l'estimation du nombre de patients atteints d'un LTC, l'estimation de la pénétration du marché et le poids moyen utilisé pour modéliser le cout total du BV par patient. Le GOE estime que le nombre de patients atteints d'un LTC et la pénétration du marché calculés par le promoteur sont sous-estimés; l'utilisation d'autres estimations fournies par les experts cliniciens consultés dans le cadre du présent examen produit un impact budgétaire global plus élevé lorsqu'on le compare à l'estimation du promoteur. Le CEEP s'attend à ce que cette estimation demeure incertaine à cause de la variabilité possible du nombre réel de patients atteints d'un LTC et de la pénétration du marché attendue du BV.

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 promoteur;
- les conseils des groupes d'orientation clinique et économique du PPEA;
- un exposé conjoint d'observations des patients provenant de deux groupes de défense des intérêts des patients : Lymphome Canada et l'ACPD;
- les commentaires d'un clinicien inscrit;
- 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 clinicien inscrit;
- le GCP;
- le promoteur : Seattle Genetics.

La recommandation initiale du CEEP visait à recommander le remboursement du BV dans le traitement du LAGCpc ou du MF exprimant le CD30 chez le patient adulte ayant déjà reçu un traitement systémique, sous réserve de l'amélioration du rapport cout/efficacité pour en arriver à un degré acceptable. Les commentaires sur la recommandation initiale du CEEP indiquent que le GCP et le clinicien inscrit sont d'accord avec celle-ci et appuient sa conversion rapide en recommandation finale. Le promoteur est d'accord en partie avec la recommandation initiale, mais n'appuie pas sa conversion rapide en recommandation finale. Les groupes de défense des intérêts des patients n'ont fourni aucun commentaire sur la recommandation initiale du CEEP.

Bénéfice clinique global

Portée de la revue systématique du PPEA

Étude retenue : un essai de phase III, multicentrique et en mode ouvert

La revue systématique du PPEA comprend un essai clinique randomisé de phase III, multicentrique et mené en mode ouvert (ALCANZA). Au total, 131 patients atteints d'un LTC exprimant le CD30 ont été répartis aléatoirement dans un rapport de 1:1 dans deux groupes, l'un recevant le BV (n = 66) et l'autre recevant soit le méthotrexate ou le bexarotène selon le choix du médecin (n = 65). Les patients du groupe du traitement par le BV ont reçu 1,8 mg/kg de BV par perfusion intraveineuse sur une période de 30 minutes, toutes les trois semaines jusqu'à ce qu'il y ait progression de la maladie ou apparition d'effets toxiques inacceptables ou pendant un maximum de 16 cycles (48 semaines). Les patients du groupe du traitement au choix du médecin ont reçu soit du méthotrexate à raison de 5 mg à 50 mg par voie orale toutes les semaines pendant un maximum de 48 semaines ou du bexarotène à raison de 300 mg/m² par voie orale tous les jours pendant un maximum de 48 semaines. Le passage d'un groupe de traitement à l'autre ou la poursuite du traitement au-delà de la progression de la maladie n'était pas permis.

Cet essai a recruté des patients provenant de 52 centres universitaires répartis dans 13 pays. Les patients admissibles sont des adultes de 18 ans ou plus présentant un indice fonctionnel ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 2 ou moins et atteints d'un MF exprimant le CD30 confirmé par un examen histologique et ayant déjà reçu au moins un traitement systémique ou atteints d'un LAGCpc exprimant le CD30 et ayant déjà reçu au moins un traitement systémique ou une radiothérapie. L'expression du CD30 est déterminée par l'intermédiaire d'au moins une biopsie présentant au moins 10 % de cellules cancéreuses ou de l'infiltrat lymphocytaire qui expriment le CD30, évaluée par un laboratoire central. Au moins deux biopsies cutanées provenant de lésions distinctes ont été obtenues dans le cas des patients atteints d'un MF et au moins un échantillon a été prélevé chez les patients atteints d'un LAGCpc. Les patients ayant déjà connu une progression de la maladie pendant un traitement par le méthotrexate et le bexarotène n'étaient pas admissibles à l'essai. Les autres critères d'exclusion sont notamment la présence de maladies concomitantes ou l'administration antérieure de BV ou d'un traitement systémique par la vitamine A à une posologie supérieure à 5 000 µg par jour dans les trois semaines précédant la première dose du médicament à l'étude. La population en intention de traiter est composée de 128 patients, soit 64 patients dans le groupe du traitement par le BV et 64 patients dans celui du traitement au choix du médecin. La population évaluée sur le plan de l'innocuité compte l'ensemble des 131 patients. L'essai ALCANZA présente des données sur l'efficacité au moment de l'analyse primaire (suivi médian de 22,9 mois), d'une mise à jour de l'analyse (suivi médian de 33,9 mois) et de l'analyse finale (suivi médian de 45,9 mois) correspondant respectivement aux dates limites de collecte des données suivantes : 31 mai 2016, 16 août 2017 et 28 septembre 2018.

Population étudiée : caractéristiques initiales généralement bien équilibrées; 76 % des patients atteints d'un MF, 24 % des patients atteints d'un LAGCpc; médiane de quatre traitements antérieurs

Dans l'essai ALCANZA, les caractéristiques initiales des patients sont généralement bien équilibrées entre les deux groupes de traitement. L'âge médian des patients est de 62 ans (intervalle de 51 à 70) dans le groupe du BV et de 59 ans (intervalle de 48 à 67) dans celui du traitement au choix du médecin. L'essai compte 33 hommes (52 %) dans le groupe du BV et 37 hommes (58 %) dans celui du traitement au choix du médecin. La plupart des patients présentent un indice fonctionnel ECOG de 0 (67 % dans le groupe du BV contre 72 % dans celui du traitement au choix du médecin) ou de 1 (28 % contre 25 %) et sont de race blanche (88 % contre 83 %). Le nombre médian de traitements antérieurs est semblable entre les deux groupes de traitement, la médiane étant de 4 traitements pour le groupe du BV et de 3,5 traitements pour celui du traitement au choix du médecin. Les patients ayant reçu un diagnostic de MF comptent pour 76 % de la population en intention de traiter (75 % dans le groupe du BV et 77 % dans celui du traitement au choix du médecin), tandis que ceux ayant reçu un diagnostic de LAGCpc comptent pour 24 % de la population en intention de traiter (25 % dans le groupe du BV et 23 % dans celui du traitement au choix du médecin); toutefois, la proportion de patients atteints d'un MF de stade IVA2 est plus élevée dans le groupe du traitement au choix du médecin (16 %) que dans celui du traitement par le BV (4 %), et la proportion de patients atteints d'un MF de stade IVB est plus élevée dans le groupe du BV (15 %) que dans celui du traitement au choix du médecin (0 %). En outre, le stade de la maladie des patients atteints d'un LAGCpc varie également entre les groupes de traitement, la présence d'un LAGCpc à envahissement extracutané étant plus importante dans le groupe du BV (44 %) que dans celui du traitement au choix du médecin (27 %). Le temps écoulé depuis la dernière progression de la maladie survenue au cours d'un traitement est également plus long chez les patients du groupe du BV (2,4 mois; intervalle de 1,4 à 7,9) que chez ceux du groupe du traitement au choix du médecin (1,3 mois; intervalle de 0,9 à 3,7).

Principaux résultats quant à l'efficacité : amélioration statistiquement significative et importante sur le plan clinique de la RTO4 et de la SSP à l'avantage du BV

Le principal résultat relatif à l'efficacité de l'essai ALCANZA est la RTO4, soit la proportion de patients ayant obtenu une réponse tumorale objective (réponse complète ou partielle) persistant pendant au moins quatre mois, déterminée par un CEI. La RTO4 est un critère d'évaluation composite où la réponse objective est déterminée par un score de réponse globale qui comprend les éléments suivants : une évaluation cutanée effectuée par le chercheur et exprimée par le score mSWAT, des examens radiographiques des nœuds lymphatiques et des viscères effectués par un CEI et une détection des cellules de Sézary effectuée par un CEI (patients atteints d'un MF seulement). D'autres résultats secondaires importants relatifs à l'efficacité de l'essai sont notamment la réponse complète et la SSP.

À la date limite de collecte des données pour l'analyse primaire (31 mai 2016), 36 patients (56 %) du groupe du BV et 8 patients (13 %) du groupe du traitement au choix du médecin ont obtenu une RTO4, ce qui constitue une amélioration statistiquement significative et importante sur le plan clinique chez les patients recevant le BV par rapport à ceux recevant le choix du médecin (différence entre les groupes = 43,8 %; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 29,1 à 58,4; $P < 0,001$); cette amélioration est observée chez les patients atteints d'un MF ou d'un LAGCpc dans les deux groupes de traitement. Cette amélioration observée chez les patients par l'intermédiaire de la RTO4 persiste aux dates limites de collecte des données pour la mise à jour de l'analyse (16 août 2017) et pour l'analyse finale (28 septembre 2018) de l'essai ALCANZA; au moment de la mise à jour de l'analyse, 39 patients (61 %) du groupe du BV et 5 patients (8 %) du groupe du traitement au choix du médecin ont obtenu une RTO4, et au

moment de l'analyse finale, 35 patients (55 %) du groupe du BV et 8 patients (13 %) du groupe du traitement au choix du médecin ont obtenu une RTO4.

À la date limite de collecte des données pour l'analyse primaire, 86 patients (67 %) ont connu un évènement de SSP; une progression de la maladie, évaluée par le CEI, a été constatée chez 74 patients (58 %), soit 30 (47 %) du groupe du BV et 44 (69 %) du groupe du traitement au choix du médecin, tandis que 12 décès sont survenus, soit 6 (9 %) dans chacun des groupes de traitement. Au moment de l'analyse finale, alors que le suivi médian de la SSP est de 36,8 mois (IC à 95 % de 31,7 à 40,2), la SSP médiane selon le CEI est de 16,7 mois dans le groupe du BV comparativement à 3,5 mois dans celui du traitement au choix du médecin (rapport des risques instantanés = 0,378; IC à 95 % de 0,247 à 0,577; $P < 0,001$).

La SG médiane est de 48,4 mois (IC à 95 % de 41,0 à 51,7) dans le groupe du BV et de 42,9 mois (IC à 95 % de 38,6 à 49,4) dans celui du traitement au choix du médecin. Sur la base de l'analyse exploratoire de la SG, le traitement par le BV a l'avantage sur le traitement au choix du médecin (rapport des risques instantanés = 0,745; IC à 95 % de 0,421 à 1,318; $P = 0,310$).

Résultats rapportés par les patients : différence statistiquement significative dans le domaine des symptômes du questionnaire Skindex-29 à l'avantage du BV; aucune différence constatée entre les groupes de traitement

La QV liée à la santé a été évaluée par le domaine des symptômes du questionnaire Skindex-29, un critère d'évaluation important principal de l'essai ALCANZA. Les domaines émotionnel et fonctionnel du questionnaire Skindex-29 et les questionnaires FACT-5 et EQ-5D sont d'autres mesures de la QV liée à la santé. Le taux de réponse est élevé pour tous les questionnaires.

Le domaine des symptômes du questionnaire Skindex-29, un critère d'évaluation secondaire important de l'essai, montre une différence statistiquement significative entre les groupes de traitement de $-19,0$ (IC à 95 % de $-26,7$ à $-11,4$); cette différence dépasse la DMI prédéfinie calculée par le promoteur et avantage le traitement par le BV. Bien que les domaines émotionnel et fonctionnel du questionnaire Skindex-29 indiquent que le fardeau de la maladie cutanée serait moins lourd chez les patients recevant le BV que chez ceux recevant le choix du médecin, aucun de ces domaines ne montre une variation importante au fil du temps. En ce qui concerne le domaine émotionnel du questionnaire Skindex-29, la variation moyenne du début à la fin du traitement est de $-14,43$ (écart type [ÉT] = 20,901) pour le groupe du BV comparativement à $-1,84$ (ÉT = 18,555) pour celui du traitement au choix du médecin. Pour ce qui est du domaine fonctionnel, la variation moyenne du début à la fin du traitement est de $-11,10$ (ÉT = 25,312) pour le groupe du BV et de $-1,22$ (ÉT = 22,448) pour celui du traitement au choix du médecin. Aucune différence importante n'est observée chez les patients en ce qui a trait aux questionnaires FACT-G et EQ-5D. La variation moyenne du score total du questionnaire FACT-G du début à la fin du traitement est de $0,15$ (ÉT = 16,388) pour les patients du groupe du BV comparativement à $-2,29$ (ÉT = 17,171) pour ceux du groupe du traitement au choix du médecin. La variation moyenne du début à la fin du traitement des résultats au questionnaire EQ-5D selon les valeurs d'arbitrage temporel des États-Unis est de $0,02$ pour le groupe du BV et de $-0,02$ pour celui du traitement au choix du médecin. En ce qui concerne les résultats au questionnaire EQ-5D selon les valeurs d'arbitrage temporel de la Grande-Bretagne, la variation moyenne du début à la fin du traitement est de $0,03$ pour le groupe du BV et de $-0,04$ pour celui du traitement au choix du médecin. La DMI n'est pas atteinte pour ce qui est des questionnaires FACT-G et EQ-5D.

Limites : absence de données probantes qui comparent le BV à d'autres traitements offerts actuellement

En raison de l'absence de traitements de référence définis pour les patients atteints d'un LAGCpc ou d'un MF, aucune comparaison de traitements indirecte ni métaanalyse en réseau comparant le BV à d'autres traitements offerts n'est fournie par le promoteur. Par conséquent, l'équipe d'examen de l'ACMTS n'est pas en mesure de déterminer l'efficacité et l'innocuité comparatives du BV contre d'autres traitements pouvant être offerts aux patients, outre le méthotrexate et le bexarotène. Bien que le GOC reconnaisse que le méthotrexate et le bexarotène sont des traitements utilisés chez les patients atteints d'un LAGCpc ou d'un MF, d'autres traitements sont également offerts actuellement (p. ex., interféron-alpha, cyclophosphamide/doxorubicine/vincristine/prednisone [CHOP] et cyclophosphamide/épirubicine/vincristine/prednisone [CEOP]); l'efficacité et l'innocuité comparatives du BV par rapport à ces autres traitements demeurent inconnues.

Les autres limites relevées par le CEEP sont : le mode ouvert de l'essai, lequel introduit des biais liés à l'absence d'insu, ce qui peut donner l'avantage au traitement par le BV par rapport au traitement au choix du médecin; l'absence d'insu peut également influencer sur les résultats relatifs à la QV rapportés par les patients étant donné qu'ils connaissent le traitement qu'ils reçoivent et peuvent biaiser leurs réponses à l'avantage du BV; le caractère exploratoire du critère d'évaluation de la SG, car l'essai ALCANZA n'est pas assez puissant pour détecter des différences entre les groupes; les analyses de nombreux sous-groupes en ce qui a trait aux critères d'évaluation principal et secondaires qui ne sont pas ajustées pour tenir compte des comparaisons multiples; l'absence d'une méthode validée pour calculer la DMI en ce qui a trait aux résultats relatifs à la QV du questionnaire Skindex-29; la DMI calculée par

le promoteur qui, bien qu'indiquée comme étant conforme aux lignes directrices de l'Agence européenne des médicaments, peut tendre à privilégier la détection d'une amélioration importante là où elle n'existe peut-être pas. En outre, l'utilisation d'un critère d'évaluation composite (RTO4) peut entraîner une surestimation du bénéfice clinique et une mauvaise interprétation des résultats. Pour que l'analyse de la RTO4 soit complète, il faudrait analyser chaque élément du critère d'évaluation composite.

Innocuité : fréquences semblables des EI entre le groupe du traitement par le BV et celui du traitement au choix du médecin

Les données relatives à l'innocuité présentées dans l'essai ALCANZA reposent sur l'analyse primaire (date limite de collecte des données : 31 mai 2016) et un suivi médian de 22,9 mois. Le nombre de patients ayant reçu le traitement et fait partie de la population évaluée sur le plan de l'innocuité est de 66 dans le groupe du BV et de 62 dans celui du traitement au choix du médecin. Dans l'ensemble, le nombre d'EI est semblable dans les deux groupes de traitement; 63 patients (95 %) du groupe du BV et 56 patients (90 %) du groupe du traitement au choix du médecin font état d'au moins un EI, tous grades confondus. Le nombre d'EI de grade 3 ou plus est également comparable entre les groupes de traitement : 27 patients (41 %) du groupe du BV et 29 patients (47 %) du groupe du traitement au choix du médecin font état d'EI de grade 3 ou plus. La proportion d'EI de grade 3 ou plus liés au traitement est la même dans les deux groupes de traitement, soit 19 patients (29 %) dans le groupe du BV et 18 patients (29 %) dans celui du traitement au choix du médecin. La fréquence des EI de grade 3 ou plus (41 % contre 47 %), des EI de grade 3 ou plus liés au médicament (29 % contre 29 %) et des EI graves (29 % contre 29 %) est semblable dans le groupe du BV et dans celui du traitement au choix du médecin. Une proportion plus élevée de patients du groupe du médecin (16 patients [24 %]) ont abandonné le traitement pour cause d'EI par rapport à ceux du groupe du traitement au choix du médecin (5 patients [8 %]).

Dans le groupe du BV (n = 66), les EI apparus au traitement de grade 3 signalés le plus souvent (≥ 10 % des patients) sont la neuropathie sensitive périphérique chez trois patients (5 %) et la fatigue chez trois patients (5 %). Aucun EI apparu au traitement de grade 4 n'est survenu fréquemment (≥ 10 % des patients) dans le groupe du BV. Chez les patients du groupe du traitement au choix du médecin qui ont reçu le méthotrexate (n = 25), les EI apparus au traitement de grade 3 signalés le plus souvent (≥ 10 % des patients) sont la fatigue, la fièvre et l'infection cutanée, chaque événement étant survenu chez un patient (4 %). Aucun EI apparu au traitement de grade 4 n'est survenu fréquemment (≥ 10 % des patients) chez les patients ayant reçu le méthotrexate. Chez les patients du groupe du traitement au choix du médecin qui ont reçu le bexarotène (n = 37), l'EI apparu au traitement de grade 3 signalé le plus souvent est l'hypertriglycémie, survenue chez cinq patients (14 %). De même, chez ces patients, l'EI apparu au traitement de grade 4 qui est survenu le plus souvent est l'hypertriglycémie, survenue chez trois patients (8 %).

Le nombre de décès est comparable entre les deux groupes de traitement, soit 16 décès (24 %) dans le groupe du BV contre 14 décès (23 %) dans celui du traitement au choix du médecin. Quatre patients du groupe du BV sont décédés en cours de traitement; trois de ces décès ne sont pas liés au médicament à l'étude et sont causés soit par une sepsie, une progression de la maladie ou une embolie pulmonaire. Une défaillance multiviscérale est survenue chez un patient atteint d'un LAGCpc T_{3b}N₀M₁ qui a présenté un syndrome de lyse tumorale (aux sites d'atteinte viscérale) provoqué par le BV.

Besoin et fardeau de la maladie : besoin d'autres options thérapeutiques qui fournissent une réponse durable

Les LTC sont un groupe hétérogène de lymphomes non hodgkiniens. Le MF et le LAGCpc représentent de 80 % à 85 % des LTC et nécessitent le prélèvement de biopsies cutanées et la collecte d'une combinaison de données cliniques, histopathologiques et immunohistochimiques pour établir le diagnostic. En raison du caractère persistant du MF et du LAGCpc, les patients suivent de nombreux traitements qui, souvent, n'offrent pas une réponse durable. En plus de devoir subir de multiples traitements différents, ces patients ont souvent besoin de plusieurs séries de traitement pour parvenir à une maîtrise de la maladie, ce qui peut être éprouvant pour et entraîner des répercussions négatives sur la QV. Les patients atteints d'un MF ou d'un LAGCpc connaissent une morbidité importante attribuable à leur maladie et aux traitements. Par conséquent, un besoin important est à combler en matière d'options thérapeutiques supplémentaires pouvant également fournir une réponse durable chez les patients atteints d'un LTC.

Commentaires d'un clinicien inscrit : utilisation fréquente attendue du BV dans la pratique clinique à cause de l'absence d'un traitement de référence

L'ACMTS a reçu un exposé d'observations émis par un oncologue de l'Ontario. À l'heure actuelle, divers traitements sont offerts aux patients par l'intermédiaire d'un financement public ou d'un accès pour des raisons humanitaires. Toutefois, le clinicien n'indique aucun comparateur direct, car aucune option thérapeutique n'est considérée comme un traitement de référence. Il convient que les critères d'admissibilité de l'essai ALCANZA sont applicables dans la pratique clinique. Étant donné l'absence de traitements de référence définis, le clinicien s'attend à ce que le BV soit utilisé très souvent dans la pratique. Après l'échec d'un traitement initial, le BV pourrait être offert en deuxième intention. À la question posée concernant l'ordre d'administration du BV par rapport à l'allogreffe

de cellules souches, le clinicien reconnaît que cette indication serait rare; par conséquent, on ne s'attend pas à ce que beaucoup de patients suivent une séquence de traitements dans laquelle figureraient le BV et l'allogreffe de cellules souches. Un retraitement par le BV est jugé acceptable pourvu que la réponse du patient au traitement antérieur ait été durable (c.-à-d. 12 mois). Comme il arrive souvent que les patients soient évalués d'abord par des hématopathologistes ou des dermatopathologistes experts, aucun test diagnostique compagnon n'est jugé nécessaire. Toutefois, d'après l'essai ALCANZA, un test doit être réalisé chez les patients atteints d'un MF ou d'un LAGCpc pour connaître l'expression du CD30 et ainsi déterminer l'admissibilité au BV. Des évaluations morphologiques et cliniques sont utilisées comme outils pour surveiller la réponse au traitement.

Valeurs et attentes des patients

Expérience des patients atteints d'un MF ou d'un LAGCpc : conséquences physiques et psychologiques des symptômes cutanés visibles

Un exposé d'observations a été fourni conjointement par Lymphome Canada et l'ACPD dans le cadre du présent examen sur le BV dans le traitement du LAGCpc ou du MF. Lymphome Canada et l'ACPD ont réalisé un sondage anonyme en ligne qui a été envoyé par courriel aux répondants inscrits dans la base de données de Lymphome Canada. Le sondage s'est déroulé du 30 mars au 20 avril 2020. Au total, 86 patients y ont répondu. Fait à noter, aucun aidant n'a répondu au sondage. La plupart des répondants ont reçu un diagnostic de MF (96 %). Bon nombre des répondants ont indiqué avoir attendu longtemps avant d'obtenir un diagnostic de leur maladie, certains l'ayant reçu plus d'un an après l'apparition des premiers symptômes. L'aspect de la peau et les démangeaisons cutanées sont les symptômes mentionnés le plus souvent comme ayant des répercussions négatives sur la QV. Les sentiments de stress, d'anxiété et d'inquiétude et l'appréhension à propos de l'image corporelle sont des préoccupations importantes qui entraînent une diminution de l'estime de soi, un retrait des interactions sociales et un sentiment d'isolement. Le nombre de visites cliniques et la fatigue liée au traitement sont des aspects de la vie quotidienne qui ont affecté grandement les répondants à cause du traitement en cours. Près du tiers des patients mentionnent une difficulté d'accès aux traitements, principalement parce que ceux-ci ne sont pas offerts à leur centre de cancérologie local ou qu'il n'y a pas de centre de cancérologie où ils habitent.

Valeurs, expérience ou attentes des patients au sujet du traitement : autres options thérapeutiques, prolongation de la survie, effets secondaires moins nombreux, amélioration de la QV

Dans l'ensemble, les patients mentionnent qu'ils accordent énormément d'importance à la possibilité d'avoir d'autres options thérapeutiques, surtout parmi les patients présentant une maladie au stade avancé ou qui ont déjà reçu des traitements systémiques. En outre, une prolongation de la survie, une meilleure QV, une rémission plus longue et des effets secondaires moins nombreux sont des aspects importants à prendre en considération dans la mise au point de nouvelles options thérapeutiques contre le lymphome cutané. Lymphome Canada et l'ACPD soulignent un besoin à combler lié au caractère persistant des lymphomes cutanés, qui peuvent avoir des répercussions négatives sur les patients pendant de longues périodes.

ÉVALUATION ÉCONOMIQUE

La dose recommandée de BV est de 1,8 mg par kilogramme jusqu'à concurrence de 180 mg. Le BV est administré par perfusion intraveineuse sur une période de 30 minutes sous supervision d'un fournisseur de soins toutes les trois semaines pendant un maximum de 16 cycles (cycles de 21 jours), jusqu'à ce qu'il y ait progression de la maladie ou apparition d'effets toxiques inacceptables. Le BV est offert en fioles de 50 mg de poudre lyophilisée à reconstituer pour perfusion intraveineuse. Le coût d'acquisition du BV est de 4 840 \$ par fiole de 50 mg. Si l'on suppose un poids corporel moyen de 82 kg et que l'on ne tient pas compte de la perte de médicament, le coût du BV est estimé à 14 520 \$ par cycle de 21 jours et à 232 320 \$ par série de traitements (16 cycles).

Le promoteur a soumis une analyse coût-utilité qui compare le BV à un comparateur mixte au choix du médecin (soit le méthotrexate ou le bexarotène) dans le traitement du LAGCpc ou du MF exprimant le CD30 chez l'adulte ayant déjà reçu un traitement systémique. Le promoteur a modélisé les coûts et les AVAQ sur un horizon temporel couvrant la vie entière (45 ans) et dans la perspective d'un système public de soins de santé. Le modèle à survie partitionnée comporte cinq états de santé : avant la progression de la maladie chez le patient qui n'a pas subi une allogreffe de cellules souches; avant la progression de la maladie chez le patient qui a subi une allogreffe de cellules souches; progression de la maladie chez le patient qui n'a pas subi une allogreffe de cellules souches et qui rechute; progression de la maladie chez le patient qui connaît une rechute après une allogreffe de cellules souches; décès.

Les patients de l'état de santé avant la progression de la maladie suivent ou non un traitement en fonction des données relatives au temps écoulé avant l'abandon du traitement provenant de l'essai ALCANZA, et on suppose qu'ils n'ont pas encore subi une

allogreffe de cellules souches. La SSP sans allogreffe de cellules souches repose sur les fonctions paramétriques qui sont indépendamment ajustées aux données provenant de chaque groupe de traitement de l'essai ALCANZA, selon les statistiques de qualité de l'ajustement, l'avis d'experts et l'ajustement visuel. Ces patients peuvent connaître une rechute et passer à l'état de santé progression de la maladie ou à celui de décès. Le promoteur suppose qu'il n'y a aucune différence quant à la SG entre les patients qui prennent le BV ou le choix du médecin et qui n'ont pas subi une allogreffe de cellules souches, et applique les données relatives à la SG du groupe de traitement au choix du médecin de l'essai ALCANZA aux deux groupes de traitement dans le modèle au moyen d'un modèle log-normal ajusté. Des proportions fixes de patients de l'état de santé avant la progression de la maladie ayant répondu au BV (10 %) et au traitement au choix du médecin (3 %), conformément aux scores de réponse globale de l'essai ALCANZA, subissent une allogreffe de cellules souches à 18 semaines (c.-à-d. après six cycles de traitement par le BV ou le choix du médecin) et passent à l'état de santé caractérisé par une SSP après l'allogreffe de cellules souches. Les patients ayant subi une allogreffe de cellules souches demeurent dans cet état de santé ou passent à l'état de santé décès, déterminés respectivement par les distributions Gompertz et log-normale adaptées à des données non publiées. Si des patients ayant subi une allogreffe de cellules souches connaissent une rechute, ils passent à l'état de santé progression de la maladie chez le patient qui a reçu une allogreffe de cellules souches. Enfin, le temps moyen passé dans les deux états de santé progression de la maladie chez les patients greffés et non greffés est réparti en trois périodes : traitement ultérieur, aucun traitement ultérieur (temps restant) et prise en charge de la maladie en phase terminale.

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

- Le comparateur modélisé, à savoir le choix du médecin, est un comparateur mixte qui comprend le méthotrexate et le bexarotène, ce qui ne reflète pas la pratique canadienne étant donné que le bexarotène est rarement prescrit. De plus, d'autres comparateurs pertinents (p. ex., les interférons alpha) ne sont pas pris en considération.
- Les données utilisées pour modéliser les effets de l'allogreffe de cellules souches complémentaire proviennent de patients aux caractéristiques considérablement différentes de celles de la population modélisée de l'essai ALCANZA.
- Selon l'expert clinicien consulté par l'ACMTS, certaines caractéristiques importantes de la voie thérapeutique à la suite d'une rechute de la maladie ne reflètent pas ce qui est attendu dans la pratique clinique. Il s'agit de l'utilisation du BV comme traitement ultérieur chez les patients qui subissent une rechute (particulièrement chez ceux qui n'ont pas subi une allogreffe de cellules souches) et d'une durée différente d'administration de soins de fin de vie pour différents comparateurs thérapeutiques.
- Bien que le promoteur ait tenu compte de la perte de médicament à l'aide d'une approche par la méthode des moments, il a également appliqué l'intensité de dose relative constatée dans l'essai ALCANZA pour le BV (95 % de la dose recommandée par kilogramme), ce qui diminue le nombre de fioles de BV requises. Selon l'expert clinicien consulté par l'ACMTS, cette approche sous-estime le coût d'acquisition du BV, car le nombre de fioles de BV distribuées dans la pratique serait probablement établi conformément aux recommandations posologiques indiquées dans la monographie du produit.
- Le promoteur a incorporé des fréquences d'utilisation des ressources obtenues auprès d'experts qui ne correspondent pas à celles observées dans la pratique clinique au Canada selon les commentaires de l'expert clinicien.
- Le promoteur suppose qu'aucun bénéfice relatif à la SG n'est associé au BV par rapport au choix du médecin chez les patients qui n'ont pas subi une allogreffe de cellules souches étant donné l'immaturation des données relatives à la SG de l'essai ALCANZA. Cette supposition a pour conséquence que, dans le modèle, les patients recevant le BV meurent plus rapidement en cas de progression de la maladie que ceux qui reçoivent le choix du médecin, et que les coûts de soins de santé associés à la progression de la maladie sont plus faibles que si la durée de survie après la progression était la même entre les patients recevant le BV et ceux recevant le choix du médecin. On ne s'attend pas à ce que cela reflète la pratique clinique selon les experts cliniciens consultés par l'ACMTS.

Les nouvelles analyses de l'ACMTS ont révisé les éléments suivants : la proportion de patients répondant au traitement qui ont reçu une allogreffe de cellules souches dans la voie thérapeutique et le BV comme traitement ultérieur; la durée d'administration des soins de fin de vie pour qu'elle soit la même chez les patients des deux groupes de traitement; les fréquences d'utilisation des ressources et les intensités de doses relatives. L'ACMTS n'a pas été en mesure de pallier les limites associées au comparateur choix du médecin (c.-à-d., la combinaison du méthotrexate et du bexarotène rarement prescrit) et à l'exclusion d'autres comparateurs pertinents (p. ex., interféron alpha). Dans le scénario de référence de l'ACMTS, le rapport coût/efficacité différentiel du BV est de 1 266 378 \$ par AVAQ gagnée comparativement au choix du médecin. La probabilité que le BV soit rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ par AVAQ gagnée est de 0 %. Des réductions de prix d'au moins 64 % et de 62 % sont nécessaires pour que le BV soit considéré comme rentable aux seuils de disposition à payer respectifs de 50 000 \$ et de 100 000 \$ par AVAQ gagnée comparativement au choix du médecin.

FAISABILITÉ DE L'ADOPTION

Aspects à prendre en considération dans la mise en œuvre et impact budgétaire : sous-estimation de l'analyse d'impact budgétaire soumise

L'ACMTS a constaté des limites associées à la méthode utilisée par le promoteur pour calculer le nombre de patients atteints d'un LTC, au poids moyen supposé des patients atteints d'un LAGCpc ou d'un MF exprimant le CD30 et à la pénétration du marché du BV, qui ne concordent pas avec les commentaires des experts cliniciens consultés par l'ACMTS, entraînant une sous-estimation de l'impact budgétaire du BV. L'ACMTS a répondu à ces préoccupations sous forme de nouvelles analyses dans lesquelles l'impact budgétaire total à la suite de l'introduction du BV est de 34 475 075 \$ sur trois ans. Cette estimation demeure incertaine à cause de la variabilité possible du nombre réel de patients atteints d'un LTC et de la pénétration du marché attendue du BV.

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 :

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

Tous les membres ont participé aux délibérations et au vote sur la recommandation initiale, 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.
- Les D^{rs} Winson Cheung et Marianne Taylor, qui n'étaient pas présents à la réunion.

Tous les membres ont participé aux délibérations et au vote sur la recommandation finale, à l'exception de la personne suivante :

- 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 (Adcetris) dans le traitement du LAGCpc ou du MF exprimant le CD30 chez le patient adulte ayant déjà reçu un traitement systémique, aucun membre n'est en conflit d'intérêts réel, possible ou perçu et, conformément aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts, aucun des membres 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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

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

Question du GCP	Recommandation du CEEP
Traitements financés à l'heure actuelle	
<p>Il n'existe aucun traitement de référence ni traitement curatif (à l'exception de l'allogreffe de cellules souches) contre le LAGCpc ou le MF. En général, les patients atteints de la maladie au stade précoce tendent à se faire prescrire des traitements cutanés comme l'intervention chirurgicale ou la radiothérapie localisée, suivie d'un traitement d'entretien par le méthotrexate à faible dose. Au stade plus avancé de la maladie, les patients reçoivent souvent des traitements systémiques comme le CHOP ou le CEOP. Les patients en récurrence ou présentant une forme agressive ou un envahissement extracutané de la maladie peuvent recevoir de l'isotrétinoïne ou de l'alitrétinoïne, de l'interféron, du bexarotène, de l'alemtuzumab ou une monochimiothérapie (gemcitabine, doxorubicine liposomale, étoposide); le remboursement de ces médicaments varie d'une province à l'autre. Les patients peuvent nécessiter plusieurs types de traitements et séries d'un même traitement pour parvenir à maîtriser la maladie.</p> <p>L'essai ALCANZA compare le BV au choix du médecin, soit le méthotrexate ou le bexarotène. Existe-t-il des comparaisons entre le BV et les rétinoïdes, l'interféron, la gemcitabine, la doxorubicine liposomale ou l'étoposide?</p>	<p>L'essai ALCANZA compare le BV au choix du médecin, soit le méthotrexate ou le bexarotène. Aucune comparaison de traitements indirecte entre le BV et d'autres médicaments offerts dans le traitement du LAGCpc ou du MF n'a été fournie dans le cadre de la demande et, par conséquent, on ne connaît pas l'efficacité relative du BV par rapport aux rétinoïdes, à l'interféron, à la gemcitabine, à la doxorubicine liposomale ou à l'étoposide.</p>
Population de patients admissibles	
<p>Peut-on généraliser le traitement par le BV aux patients des catégories suivantes?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patients dont l'indice ECOG est de plus de 2. • Patients présentant des symptômes cardiaques. • Patients atteints du syndrome de Sézary exprimant le CD30 ou d'autres sous-types de lymphomes T cutanés exprimant le CD30. • Patients ayant connu une progression de la maladie pendant un traitement par le méthotrexate et par le bexarotène, mais qui seraient admissibles à d'autres traitements systémiques. 	<ul style="list-style-type: none"> • Les patients dont l'indice ECOG était supérieur à 2 ont été exclus de l'essai ALCANZA. Le CEEP partage l'avis du GOC selon lequel il serait approprié de traiter ces patients par le BV à la discrétion du médecin traitant. Un mauvais indice fonctionnel peut être attribuable à une maladie sous-jacente, et le médecin traitant peut décider d'offrir le BV au patient. • À l'instar du GOC, le CEEP estime que les patients présentant une maladie cardiaque stable devraient être admissibles au BV, car le risque d'effets toxiques cardiaques par ce médicament est inférieur à 5 %. • Les patients atteints du syndrome de Sézary exprimant le CD30 ou d'autres sous-types de lymphomes T cutanés exprimant le CD30 ont été exclus de l'essai ALCANZA. Par conséquent, le CEEP et le GOC estiment que ces patients ne seraient pas admissibles au traitement par le BV. • Les patients ayant connu une progression de la maladie pendant un traitement par le méthotrexate et par le bexarotène devraient être admissibles au traitement par le BV. Ces patients ont été exclus de l'essai ALCANZA parce qu'ils auraient pu se retrouver de façon aléatoire dans le groupe du traitement au choix du médecin (méthotrexate

<ul style="list-style-type: none"> • Patients présentant une atteinte du SNC et des symptômes de LEMP. • Patients atteints d'un lymphome T cutané issu d'un MF transformé qui autrement répondent aux critères d'admissibilité. • Patients n'ayant jamais été traités et ceux dont la maladie ne progresse pas, mais qui présentent une intolérance à un traitement systémique de première intention. 	<p>ou bexarotène). À l'instar du GOC, le CEEP juge que les patients ayant déjà reçu un traitement par le méthotrexate et le bexarotène devraient être admissibles au traitement par le BV.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bien que le risque de rechute au SNC chez les patients atteints d'un MF soit extrêmement faible, les patients présentant une atteinte du SNC et des symptômes de LEMP ont été exclus de l'essai ALCANZA. Par conséquent, le CEEP, comme le GOC, estime que le BV ne devrait pas être offert à ces patients. • Les patients atteints d'un MF transformé étaient admissibles à l'essai ALCANZA. Les patients présentaient une transformation en grandes cellules (TGC) si une biopsie montrait la présence de grandes cellules dont la taille du noyau était d'au moins quatre fois supérieure à celle des lymphocytes normaux présents dans plus de 25 % de l'infiltrat dermique total ou des nodules microscopiques en formation. La TGC a été évaluée chez les patients atteints d'un MF (n = 48 dans chaque groupe) et ces derniers ont fait partie des analyses de la réponse en fonction de la TGC. Par conséquent, le CEEP partage l'avis du GOC selon lequel les patients atteints d'un MF transformé seraient admissibles au traitement par le BV. • Les patients n'ayant jamais reçu de traitement contre le LAGCpc et le MF ne seraient pas admissibles au traitement par le BV. Le CEEP et le GOC estiment que les patients devraient entreprendre un traitement par le BV si la maladie progresse au cours d'un traitement ou présentent une intolérance à un traitement en cours.
<p>Si le brentuximab védotine fait l'objet d'une recommandation de remboursement, il y aurait lieu de se pencher sur la question du besoin limité dans le temps pour les patients qui ont déjà entrepris un traitement systémique de deuxième intention. Serait-il préférable de faire passer ces patients au BV ou d'attendre plutôt qu'il y ait progression de la maladie avant de le faire? De plus, il existe une possibilité d'extension des indications du BV chez les patients atteints du syndrome de Sézary exprimant le CD30 et dans le traitement de première intention du LAGCpc et du MF. Il existe également une possibilité d'utilisation dans le traitement d'un MF aux premiers stades de la maladie.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • À l'instar du GOC, le CEEP estime qu'il est préférable de ne pas faire passer au BV les patients qui ont déjà entrepris un traitement systémique de deuxième intention et dont la maladie ne progresse pas. Le CEEP est d'avis qu'il est approprié de faire passer un patient au BV s'il connaît une progression de la maladie au cours du traitement ou tolère mal le traitement en cours.
<p>Facteurs de mise en œuvre</p>	
<p>La posologie recommandée du BV est de 1,8 mg/kg toutes les trois semaines. Le BV est administré jusqu'à ce qu'il y ait progression de la maladie, apparition d'effets toxiques inacceptables ou pendant un maximum de 16 cycles (48 semaines). Existe-t-il une définition claire de la progression de la maladie qui permettrait de déterminer les critères d'arrêt du traitement?</p>	<p>Le CEEP, comme le GOC, estime que le traitement par le BV devrait être arrêté conformément aux critères de l'essai ALCANZA, à savoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> • avoir complété 16 cycles de traitement par le BV ou 48 semaines de traitement de référence; • présenter une progression de la maladie ou des effets toxiques inacceptables.
<p>D'autres ressources (p. ex., personnel infirmier et visites infirmières et cliniques) sont nécessaires pour surveiller l'administration et traiter les réactions liées à la perfusion et les événements indésirables (p. ex., diarrhée, neutropénie/neutropénie fébrile et neuropathie périphérique), de</p>	<p>Dans l'essai ALCANZA, l'utilisation de transfusions de plaquettes ou de globules rouges ou de traitements de soutien par des facteurs de croissance était autorisée, le cas échéant, et l'administration de facteurs de stimulation des colonies pour traiter la neutropénie était permise durant le</p>

<p>même que pour surveiller la formule sanguine complète. Il faudra également tenir compte du cout 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.</p>	<p>traitement selon la pratique de l'établissement. L'utilisation du G-CSF dans la pratique clinique dépend du médecin, et les critères varient d'une province à l'autre.</p>
<p>Format offert et pertes de médicament.</p>	<p>Le cout du BV est élevé et il y a des possibilités de pertes de médicament. Le prix du BV est établi par fiole, et ce médicament n'est offert que dans un format unique de 50 mg. Une fois reconstitué, le BV est stable pendant 24 heures, et le partage des fioles est peu probable en raison du faible nombre de patients à traiter. Le CEEP est d'avis que les provinces et territoires devront envisager des mécanismes pour réduire les pertes au moment de la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement du BV, y compris de demander que le médicament soit offert dans un plus petit format.</p>
<p>Ordre et priorité des traitements</p>	
<p>Quelles sont la population de patients admissible et l'intention du traitement par le BV, et quel est l'ordre possible d'administration des traitements, y compris dans le cas des scénarios suivants?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Admissibilité au BV en présence d'une progression de la maladie pendant un traitement d'entretien par le méthotrexate à faible dose ou d'autres traitements systémiques à la suite d'un traitement cutané. • Priorité par rapport à tous les traitements de deuxième intention et d'intentions ultérieures, dont la monochimiothérapie et la polychimiothérapie, les rétinoïdes et le traitement par l'interféron. • Ordre optimal par rapport à d'autres traitements systémiques et nombre de traitements qui devraient être tentés avant qu'un patient ne devienne admissible au BV. • Ordre d'administration par rapport à l'allogreffe de cellules souches. • Données probantes sur le bénéfice d'administrer le BV en combinaison avec d'autres traitements systémiques. • Stade optimal de la maladie pour un traitement par le BV. 	<ul style="list-style-type: none"> • Le CEEP partage l'avis du GOC selon lequel les patients seraient admissibles à recevoir le BV en présence d'une progression de la maladie pendant un traitement d'entretien par le méthotrexate à faible dose ou d'autres traitements systémiques à la suite d'un traitement cutané. • Les patients atteints d'un MF qui ont déjà reçu au moins un traitement systémique ou ceux atteints d'un LAGCpc ayant déjà reçu une radiothérapie ou au moins un traitement systémique seraient admissibles au BV. • Le CEEP a conclu que l'ordre optimal d'administration des traitements était inconnu. En conséquence, il n'est pas en mesure de formuler une recommandation éclairée par des données probantes au sujet de l'ordre des traitements. Les provinces devront se pencher sur cette question au moment de la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement du BV, et il serait très utile qu'elles collaborent à l'élaboration d'une approche pancanadienne uniforme. • Très peu de patients ont subi une allogreffe de cellules souches dans l'essai ALCANZA. Dans le groupe du BV, un patient (1,6 %) a reçu une allogreffe de cellules souches après le traitement à l'étude. À l'instar du GOC, le CEEP estime qu'il peut être raisonnable d'offrir l'allogreffe de cellules souches après un traitement par le brentuximab si le patient a obtenu une réponse complète. • Il n'y a aucune donnée probante dans l'essai ALCANZA sur la combinaison du BV avec d'autres traitements systémiques chez les patients atteints d'un LAGCpc ou d'un MF ou chez ceux dont la maladie a évolué vers un syndrome de Sézary. • Les stades de la maladie présents dans l'essai ALCANZA pour le LAGCpc et le MF seraient admissibles au

<ul style="list-style-type: none"> • Moment et pertinence du retraitement par le BV si la maladie récidive après la série de traitements de 48 semaines. 	<p>traitement par le BV. Le CEEP, comme le GOC, juge que la population de l'essai, sur le plan du stade de la maladie au moment du diagnostic, reflète les patients vus en pratique clinique au Canada. Par conséquent, le stade de la maladie ne limite pas l'interprétation des résultats de l'essai dans le contexte canadien.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Le CEEP n'a pu se prononcer sur un moment opportun pour un retraitement par le BV, car les données probantes sont insuffisantes pour conseiller sur le retraitement par le BV. Les commentaires du clinicien inscrit indiquent que, comme dans le cas d'autres lymphomes, les patients dont la maladie est chimiosensible au BV pourraient être retraités par le BV si la durée de la réponse est raisonnable (c.-à-d. 12 mois). De l'avis du GOC, si un patient a complété 16 cycles de traitement par le BV, a bien répondu au BV et a obtenu une réponse durable pendant au moins six mois, le retraitement peut être envisagé si la maladie récidive après la série de traitements de 48 semaines.
---	--

BV = brentuximab védotine; CD = classe de différenciation; CEEP = Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS; CEOP = cyclophosphamide, épirubicine, vincristine et prednisone; CHOP = cyclophosphamide, hydrochlorure de doxorubicine, sulfate de vincristine et prednisone; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; GCP = Groupe consultatif provincial; G-CSF = facteur de stimulation des colonies de granulocytes; GOC = groupe d'orientation clinique; LAGCpc = lymphome anaplasique à grandes cellules primitif cutané; LEMP = leucoencéphalopathie multifocale progressive; MF = mycosis fongoïde; SNC = système nerveux central; TGC = transformation en grandes cellules.