

COMITÉ D'EXPERTS EN EXAMEN DU PPEA (CEEP)

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

Médicament	Brentuximab védotine (Adcetris)
Critère de remboursement	Le traitement de consolidation après une greffe autologue de cellules souches chez les patients atteints d'un lymphome de Hodgkin (LH) qui présentent un risque accru* de rechute ou de progression de la maladie. *La définition de risque accru de rechute ou de progression de la maladie après la greffe autologue de cellules souches est celle de l'essai clinique AETHERA : LH réfractaire à la chimiothérapie de première intention, rechute dans les 12 mois suivant la chimiothérapie de première intention ou maladie extranodale au moment de la rechute après ces 12 mois.
Demandeur	Seattle Genetics
Fabricant	Seattle Genetics
Date de l'avis de conformité	20 juillet 2017
Date de présentation de la demande	10 août 2017
Parution de la recommandation initiale	1 ^{er} février 2017
Parution de la recommandation finale	21 février 2018

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), après avoir examiné la rétroaction des parties prenantes admissibles, juge que la recommandation initiale respecte les critères de conversion rapide en recommandation finale et qu'un nouvel examen ne s'impose pas.

Cout du médicament	
Couts approximatifs du médicament par patient, par mois (28 jours) :	Couts du brentuximab védotine :
Prix soumis Brentuximab védotine : 4 840 \$ par fiole de 50 mg	19 360 \$ par cure de 28 jours
Remarque : les couts sont calculés en fonction d'un poids moyen de 70 kg et d'une surface corporelle moyenne de 1,7 m ² .	

Recommandation du CEEP	
	<p>Le CEEP recommande le remboursement du brentuximab védotine (BV) dans le traitement de consolidation après une greffe autologue de cellules souches (GACS) chez les patients atteints d'un lymphome de Hodgkin (LH) qui présentent un risque accru (voir la définition de risque accru à la page 2) de rechute ou de progression de la maladie, conditionnel à l'amélioration du rapport cout/efficacité pour en arriver à un niveau acceptable. Le traitement de consolidation par le BV doit être entrepris dans les quatre à six semaines suivant la GACS ou dès le rétablissement de la greffe et se poursuivre pendant un maximum de 16 cycles, jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable, selon l'éventualité qui survient en premier.</p> <p>Le Comité formule cette recommandation, car il est convaincu du bénéfice clinique net du traitement de consolidation par le BV par rapport au placebo sur la base d'une amélioration statistiquement significative et importante sur le plan clinique de la survie sans progression (SSP), d'aucune diminution importante de la qualité de vie (QdV), d'un profil de toxicité gérable et d'un besoin d'options thérapeutiques chez ces patients peu nombreux qui courent un risque accru de rechute ou de progression de la maladie après la GACS.</p> <p>Le CEEP est également convaincu que le BV s'aligne sur les valeurs des patients, en ce sens qu'il représente une option thérapeutique qui permet de maintenir la maîtrise de la maladie et dont les effets secondaires sont gérables.</p> <p>Le Comité en arrive à la conclusion qu'au prix indiqué, et étant donné l'incertitude quant à l'ampleur du bénéfice relatif à la survie globale à long terme, le traitement de consolidation par le BV n'est pas rentable par rapport au placebo. Il souligne également que l'impact budgétaire du traitement de consolidation par le BV est probablement beaucoup plus élevé que celui estimé dans la demande, étant donné que la pénétration du marché serait plus élevée que celle estimée.</p> <p>Définition du risque accru</p> <p>Le CEEP constate que la définition du risque accru de rechute ou de progression de la maladie après la GACS est celle de l'essai AETHERA : LH réfractaire à la chimiothérapie de première intention, rechute dans les 12 mois suivant la chimiothérapie de première intention ou maladie extranodale au moment de la rechute après ces 12 mois.</p>

Prochaines étapes possibles pour les parties prenantes

Possibilité de généralisation des résultats aux patients ayant d'autres facteurs de risque élevé

Le CEEP a discuté du fait qu'à l'heure actuelle, les données probantes sont insuffisantes pour formuler une recommandation éclairée sur l'utilisation du traitement de consolidation par le BV chez des sous-groupes de patients à risque élevé, autres que ceux définis dans l'essai. Il suggère que les provinces et territoires envisagent d'établir un consensus national sur une définition plus large du risque accru.

Ententes sur le prix pour améliorer le rapport cout/efficacité et réduire l'impact budgétaire

Étant donné que le CEEP est convaincu du bénéfice clinique net du BV dans le traitement de consolidation après une GACS chez les patients atteints d'un LH qui présentent un risque accru de rechute ou de progression de la maladie, les provinces et territoires voudront peut-être envisager des ententes sur le prix qui amélioreraient le rapport cout/efficacité du BV pour atteindre un niveau acceptable et réduiraient l'impact budgétaire potentiel. Il fait remarquer qu'une réduction appréciable du prix du BV serait nécessaire pour améliorer le rapport cout/efficacité et réduire l'impact budgétaire pour ainsi atteindre des niveaux acceptables.

Facteurs qui influent sur l'impact budgétaire et la faisabilité de l'adoption

Le CEEP constate que l'analyse d'impact budgétaire (AIB) soumise est particulièrement sensible aux modifications suivantes : 1) une pénétration du marché plus élevée; 2) une durée de traitement plus longue; 3) une augmentation du nombre de patients atteints d'un LH qui rechuteraient ou seraient réfractaires après le traitement de première intention. Il a discuté du fait que si le traitement de consolidation par le BV était mis en place, la pénétration du marché de ce traitement pourrait être beaucoup plus élevée que celle estimée par l'AIB du demandeur, étant donné que les professionnels de la santé connaissent déjà son administration dans d'autres indications et que les événements indésirables sont gérables. Le Comité est d'avis que l'AIB est nettement sous-estimée.

Format offert et pertes de médicament

Le CEEP constate le cout élevé et les possibilités de pertes de médicament associés au traitement de consolidation par le BV. Le prix du BV est fixé par fiole et ce médicament n'est offert que dans un format unique de 50 mg. Il note également que le BV est stable pendant 24 heures une fois reconstitué et que le partage des fioles est peu probable en raison du petit nombre de patients à traiter. Il 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, y compris de proposer que le médicament soit offert dans un plus petit format.

Deuxième traitement par le brentuximab védotine

À l'heure actuelle, les données probantes sont insuffisantes pour formuler une recommandation éclairée sur un deuxième traitement par le BV. Le CEEP constate qu'un deuxième traitement par le BV chez les patients qui en ont déjà reçu un avant la GACS et qui y ont bien répondu ou qui ont fait une rechute après avoir reçu un traitement de consolidation par le BV après une GACS ne fait pas partie de la présente évaluation. Il est d'accord avec l'hypothèse émise par le Groupe d'orientation clinique (GOC) selon laquelle plutôt que d'avoir recours à un deuxième traitement par le BV, les cliniciens pourraient se tourner vers d'autres options, comme les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire (PD-1).

Moment optimal du traitement par le BV (traitement de consolidation par rapport au traitement après une progression de la maladie)

Le CEEP constate que l'analyse de la survie globale dans l'essai AETHERA est immature et faussée par le taux élevé de passage des patients du groupe du placebo vers celui du BV. Il est important de noter que cela ne permet pas de tirer la moindre conclusion sur le moment optimal du traitement par le brentuximab (c'est-à-dire comme traitement de consolidation ou comme traitement après une progression de la maladie). Le CEEP note que l'accessibilité au BV comme traitement de consolidation après une GACS peut réduire le nombre de récurrences et, par le fait même, les besoins d'un traitement par le BV pour les rechutes après une GACS. Il ajoute que le traitement de consolidation par le BV est à visée curative, tandis que le traitement par le BV après un

échec de la GACS est à visée palliative seulement.

Remarque : Les questions du Groupe consultatif provincial (GCP) sont abordées en détail dans le résumé des délibérations du CEEP et dans un tableau récapitulatif se trouvant 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 de Hodgkin (LH) est un sous-type de lymphome rare, mais distinct dont la distribution par âge est bimodale. On l'observe chez les enfants et les adolescents et chez les adultes de plus de 60 ans. Il compte pour environ de 8 % à 10 % de tous les diagnostics de lymphome. L'âge médian au diagnostic dans la plupart des séries rapportées est de 35 à 40 ans, et environ 15 % des patients sont âgés de plus de 60 ans. On compte environ 900 nouveaux cas de LH par année au Canada et environ 160 Canadiens meurent de cette maladie chaque année. Bien que la majorité des patients atteints d'un LH en guérissent après un traitement initial, jusqu'à 30 % des patients dont la maladie est à un stade avancé (stades III et IV selon la classification d'Ann Arbor) et de 10 % à 15 % de ceux dont la maladie est localisée connaîtront une progression de la maladie au cours du traitement de première intention ou une rechute après celui-ci. Les patients qui connaissent un échec au traitement (progression de la maladie pendant le traitement de première intention ou rechute après celui-ci) sont généralement des candidats à la chimiothérapie de deuxième intention (appelée parfois de rattrapage) suivie d'une chimiothérapie à haute dose appuyée par une greffe autologue de cellules souches (GACS). Le traitement de deuxième intention qui comprend une GACS assure la guérison d'environ la moitié des patients. Les patients qui font une rechute après la GACS ont très peu d'options thérapeutiques et leur traitement est généralement à visée palliative. On ne connaît actuellement aucun traitement visant à améliorer la survie sans progression ou la survie globale des patients à risque accru d'une récurrence après une GACS. Le Groupe d'orientation clinique (GOC) du PPEA est d'accord avec les cliniciens inscrits sur le fait que l'observation, couplée à des soins de soutien optimaux (SSO), constitue la seule approche actuelle dans ce contexte. Le CEEP en arrive à la conclusion qu'il y a un besoin important à combler en ce qui a trait aux traitements qui prolongent la rémission et pourraient guérir les patients atteints d'un LH qui présentent un risque accru de rechute ou de progression de la maladie après la GACS.

Le CEEP a délibéré sur les résultats d'un essai clinique comparatif randomisé de phase III et à double insu (AETHERA) qui évalue l'efficacité et l'innocuité du traitement de consolidation par le brentuximab védotine (BV) couplé à des SSO par rapport au placebo couplé également à des SSO chez des patients atteints d'un LH qui présentent un risque accru de rechute ou de progression de la maladie. Il estime que les résultats sur la survie sans progression (SSP) (évalués par un examen indépendant) sont statistiquement significatifs et importants sur le plan clinique et favorisent le traitement de consolidation par le BV. Il a discuté du fait que les résultats sur la survie globale (SG) (un critère d'évaluation secondaire) sont immatures et peuvent être faussés, même si le suivi était suffisant, car on a permis aux patients de recevoir des traitements anticancéreux, y compris le BV, à la suite d'une progression de la maladie. En l'absence de données sur la SG, le CEEP a discuté de l'importance clinique de la SSP dans le contexte du traitement de consolidation après une GACS. Il est d'accord avec le GOC, de même qu'avec les commentaires des cliniciens inscrits, sur le fait que la GACS dans les cas de rechute ou de LH réfractaire est à visée curative, et le traitement de consolidation par le BV adjuvant après la GACS vise ce but. Il note que lors d'une rechute, les options thérapeutiques après la GACS sont à visée palliative seulement. Par conséquent, il en arrive à la conclusion que le bénéfice relatif à la SSP observé dans l'essai AETHERA est statistiquement significatif et important sur le plan clinique.

Le CEEP a délibéré sur le profil de toxicité du traitement de consolidation par le BV et constate que les effets toxiques sont plus fréquents comparativement au placebo. La neutropénie, la neuropathie sensitive périphérique, la thrombocytopenie et la neuropathie motrice périphérique sont les événements indésirables les plus fréquents. Bien que la neuropathie périphérique soit la principale raison du report ou de l'arrêt du traitement, elle disparaît ou s'atténue généralement dans les 12 à 16 semaines suivant l'arrêt du traitement de consolidation par le BV. Dans l'ensemble, le CEEP est d'accord avec le GOC sur le fait que le BV peut être administré en toute sécurité comme traitement de consolidation et que les effets toxiques peuvent être atténués par une modification rigoureuse ou un report de la dose.

Le CEEP a discuté des données sur les résultats rapportés par les patients tirés de l'essai AETHERA. Il constate que dans les deux groupes de traitement, les scores de l'indice de l'état de santé EuroQoL 5 -Dimensions (EQ-5D) se sont détériorés au fil du temps, les scores observés étant légèrement moins bons dans le groupe du BV que dans celui du placebo. Cependant, il constate que les différences moyennes de ces scores entre les groupes de traitement ne dépassent pas la différence minimale cliniquement importante (DMCI), sauf au 15^e et au 18^e mois suivant le traitement. Par ailleurs, il note que la diminution de la qualité de vie (QdV) par rapport au début du traitement n'est associée en aucun temps à la neuropathie périphérique apparue en cours de traitement. Il ajoute qu'une amélioration de la QdV chez ces patients en rémission ou dont le lymphome est actif après la GACS serait peu probable. Le Comité en arrive à la conclusion que les données de l'essai AETHERA ne montrent aucun effet négatif du traitement de consolidation par le BV sur la QdV comparativement au placebo, ce qu'il juge satisfaisant dans le contexte du traitement de consolidation.

Le CEEP conclut qu'il y a un bénéfice clinique net du traitement de consolidation par le BV, comparativement au placebo, dans le traitement des patients atteints d'un LH qui présentent un risque accru de progression de la maladie après une GACS. Pour en arriver à cette conclusion, il a considéré les résultats importants sur le plan clinique de la SSP, la diminution modeste de la QdV, le profil de toxicité gérable et le besoin d'options thérapeutiques chez ce petit nombre de patients atteints d'un LH qui présentent un risque accru de rechute ou de progression de la maladie après la GACS.

Le CEEP a examiné les commentaires du groupe de défense des intérêts des patients et en arrive à la conclusion que le traitement de consolidation par le BV s'aligne sur les valeurs des patients. D'après ces commentaires, le LH se manifeste par des symptômes stressants comme la fatigue ou le manque d'énergie, le gonflement des nœuds lymphatiques, les sueurs nocturnes profuses, les démangeaisons, la toux persistante et les problèmes mentaux ou émotionnels comme l'anxiété et le manque de concentration. Des patients ont déclaré que dans l'ensemble, le traitement de consolidation par le BV a eu un effet positif sur leur santé et leur bien-être, malgré plusieurs effets secondaires, la neuropathie périphérique étant l'un des effets secondaires les plus préoccupants. Plus particulièrement, d'après les commentaires des patients, le BV a eu un impact positif sur la capacité de travailler ou de fréquenter l'école, de passer du temps en famille, de participer à des activités ou de voyager. Le CEEP est d'avis que le traitement de consolidation par le BV offre une option thérapeutique qui permet de maintenir la maîtrise de la maladie et dont les effets secondaires sont gérables. Ainsi, il en arrive à la conclusion que le traitement de consolidation par le BV s'aligne sur les valeurs des patients.

Le CEEP a délibéré sur le rapport cout/efficacité du traitement de consolidation par le BV chez les patients atteints d'un LH qui présentent un risque accru de rechute ou de progression de la maladie après la GACS et en arrive à la conclusion que ce traitement n'est pas rentable au prix indiqué si on le compare aux SSO. Il constate que dans le scénario de référence soumis, le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) est plus faible que les limites inférieure et supérieure du RCED du Groupe d'orientation économique (GOE) du PPEA. Il remarque que l'analyse soumise comporte plusieurs limites, particulièrement le manque de données sur la SG dans l'essai AETHERA et l'incertitude qui en découle dans les estimations du RCED. Il ajoute qu'en l'absence de données sur la SG, le modèle a utilisé celles relatives à la SSP comme variables de substitution. La survie à long terme provient d'une extrapolation modélisée des courbes de Kaplan-Meier de la SSP. Il est d'accord avec le GOE sur le fait que cette limite structurelle accroît l'incertitude du RCED. En outre, le Comité note que le GOE a apporté les modifications suivantes au modèle pour remédier à certaines de ses limites : 1) utilisation de l'examen indépendant au lieu de l'examen par les chercheurs des résultats sur la SSP — le GOE a choisi d'utiliser l'examen indépendant comme il est indiqué dans le protocole de l'essai; 2) raccourcissement de l'horizon temporel pour tenir compte de l'incertitude des estimations de la survie fondées sur l'extrapolation des données de courte durée de l'essai — la survie à long terme provient d'une extrapolation modélisée des courbes de Kaplan-Meier de la SSP. À un horizon temporel plus long, comme celui du scénario de référence soumis qui est fixé à 65 ans, l'incertitude des estimations de la survie est accrue dans les deux groupes de traitement à cause de cette extrapolation (l'essai AETHERA a un suivi médian de 30 mois et l'on n'observe aucune différence quant à la survie globale); 3) prolongation de la durée du traitement par le BV — le GOE a indiqué que les patients n'interrompraient pas le traitement à cause des effets toxiques. Afin de concorder avec les conditions réelles, le GOE a choisi une durée du traitement fondée sur la monographie du produit. Dans l'ensemble, le CEEP est d'accord avec l'analyse du GOE et les limites relevées dans le modèle économique soumis. Par conséquent, il accepte les estimations du RCED du GOE. Ainsi, le CEEP en arrive à la conclusion que le traitement de consolidation par le BV n'est pas rentable au prix indiqué comparativement aux SSO.

Le CEEP a discuté de la faisabilité de mettre en œuvre une recommandation de remboursement du traitement de consolidation par le BV chez les patients atteints d'un LH qui présentent un risque accru de rechute ou de progression de la maladie après une GACS. Il a discuté du fait que si le traitement de consolidation par le BV était mis en place, la pénétration du marché de ce traitement pourrait être beaucoup plus élevée que celle estimée par l'analyse d'impact budgétaire (AIB) du demandeur, étant donné que les professionnels de la santé connaissent déjà son administration dans d'autres indications et que les événements indésirables sont gérables. Il reconnaît que, selon

la nouvelle analyse du GOE, l'AIB soumise est particulièrement sensible aux modifications suivantes : 1) une pénétration du marché plus élevée; 2) une durée de traitement plus longue; 3) augmentation du nombre de patients atteints d'un LH qui rechuteraient ou seraient réfractaires après le traitement de première intention. Le Comité est d'avis que les provinces et territoires devront prendre en considération l'incertitude de ces facteurs lors de la mise en œuvre et considérer que l'AIB est nettement sous-estimée.

Le CEEP constate le coût élevé et les possibilités de pertes de médicament associés au traitement de consolidation par le BV. Le prix du BV est fixé par fiole et ce médicament n'est offert que dans un format unique de 50 mg. Il note également que le BV est stable pendant 24 heures une fois reconstitué et que le partage des fioles est peu probable. Il 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, y compris de proposer que le médicament soit offert dans un plus petit format.

Le CEEP a discuté de la demande du Groupe consultatif provincial (GCP) concernant des recommandations sur plusieurs scénarios cliniques pour faciliter la mise en œuvre. Il a discuté du fait qu'à l'heure actuelle, les données probantes sont insuffisantes pour formuler une recommandation éclairée sur l'utilisation du traitement de consolidation par le BV chez des sous-groupes de patients à risque élevé, autres que ceux définis dans l'essai. Il suggère que les provinces et territoires envisagent d'établir un consensus national sur une définition plus large du risque accru.

Il a discuté du fait que les données actuelles sont insuffisantes pour formuler une recommandation éclairée sur l'utilisation du traitement de consolidation par le BV chez les patients n'ayant pas les caractéristiques de risque élevé qui définissent l'admissibilité à l'essai AETHERA; il s'agit des patients qui rechutent plus de 12 mois après la GACS et dont la maladie ne s'est pas répandue hors des nœuds lymphatiques.

En outre, le CEEP constate que les données actuelles sont insuffisantes pour formuler une recommandation éclairée sur un deuxième traitement de consolidation par le BV. Le CEEP constate qu'un deuxième traitement par le BV chez les patients qui ont déjà reçu un traitement par le BV avant la GACS et qui y ont bien répondu ou qui ont fait une rechute après avoir reçu un traitement de consolidation par le BV après une GACS ne fait pas partie de la présente évaluation. Il est d'accord avec l'hypothèse émise par le GOC selon laquelle plutôt que d'avoir recours à un deuxième traitement par le BV, les cliniciens pourraient se tourner vers d'autres options, comme les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire (PD-1).

Le CEEP constate que l'analyse de la survie globale dans l'essai AETHERA est immature et faussée par le taux élevé de passage des patients du groupe du placebo vers celui du BV. Il est important de noter que cela ne permet pas de tirer la moindre conclusion sur le moment optimal du traitement par le brentuximab (c'est-à-dire comme traitement de consolidation ou comme traitement après une progression de la maladie). Le CEEP note que l'accessibilité au BV comme traitement de consolidation après une GACS peut réduire le nombre de récurrences et, par le fait même, les besoins d'un traitement par le BV pour les rechutes après une GACS. Il ajoute que le traitement de consolidation par le BV est à visée curative, tandis que le traitement par le BV après un échec de la GACS est à visée palliative seulement.

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;
- l'évaluation du modèle économique et de l'analyse de l'impact budgétaire (AIB) du fabricant;
- les conseils des Groupes d'évaluation clinique et économique du PPEA;
- les commentaires d'un groupe de défense des intérêts des patients : Lymphome Canada;
- les commentaires de cliniciens inscrits;
- les commentaires du Groupe consultatif provincial (GCP) du PPEA.

Des commentaires sur la recommandation initiale du CEEP transmis par :

- le GCP;
- le demandeur, Seattle Genetics;
- des cliniciens inscrits.

La recommandation initiale du CEEP visait à recommander le remboursement du brentuximab védotine (BV) dans le traitement de consolidation après une greffe autologue de cellules souches chez les patients atteints d'un lymphome

de Hodgkin (LH) qui présentent un risque accru de rechute ou de progression de la maladie, conditionnel à l'amélioration du rapport cout/efficacité pour en arriver à un niveau acceptable.

Les commentaires sur la recommandation initiale du CEEP indiquent que le GCP est d'accord avec celle-ci, ce qui est le cas en partie pour le demandeur et les cliniciens inscrits. Toutes les parties prenantes appuient la conversion rapide de la recommandation initiale en recommandation finale. Il n'y a aucune rétroaction de la part du groupe de patients.

La présidente et les membres du CEEP ont examiné les commentaires et jugent que la recommandation initiale du CEEP est admissible à une conversion rapide en recommandation finale sans qu'elle fasse l'objet d'un réexamen, car le consensus est unanime de la part des parties prenantes sur la population clinique recommandée qui est décrite dans la recommandation initiale du CEEP. Les éclaircissements relatifs aux commentaires des parties prenantes qui renvoient aux délibérations initiales du CEEP sont ajoutés à la recommandation finale.

Bénéfice clinique global

Portée de la revue systématique du PPEA

La présente revue systématique vise à évaluer l'efficacité et l'innocuité du brentuximab védotine (BV) (Adcetris) dans le traitement de consolidation après une greffe autologue de cellules souches (GACS) chez les patients atteints d'un lymphome de Hodgkin (LH) qui présentent un risque accru de rechute ou de progression de la maladie.

Étude retenue : un essai clinique comparatif randomisé

La revue systématique du PPEA comprend un essai clinique comparatif randomisé (ECR) de phase III à double insu, AETHERA. L'essai AETHERA évalue l'efficacité et l'innocuité du traitement de consolidation par le BV couplé à des soins de soutien optimaux (SSO) comparativement au placebo couplé également à des SSO chez les patients atteints d'un LH qui présentent un risque accru de rechute ou de progression de la maladie après la GACS.

Au total, 329 patients ont été répartis de façon aléatoire dans l'essai AETHERA, soit 165 dans le groupe du BV et 164 dans celui du placebo. Les patients du groupe de traitement actif ont reçu du BV à raison de 1,8 mg/kg. Le BV et le placebo ont été administrés pendant 30 minutes au 1^{er} jour de chaque cycle de 21 jours, en commençant 30 à 45 jours après la GACS, pendant un maximum de 16 cycles. Tous les patients ont reçu les SSO qui comprenaient une prophylaxie contre le virus de l'herpès simplex, le virus varicelle-zona et *Pneumocystis jiroveci* après la GACS, de même qu'un apport de facteurs de croissance et de produits sanguins. Une réduction de la dose était permise selon des critères prédéfinis pour atténuer les effets toxiques hématologiques et non hématologiques. En présence de signes radiologiques d'une rechute ou d'une progression de la maladie constatés par le chercheur traitant, les patients du groupe du placebo avaient l'option de recevoir le BV dans le cadre d'un essai distinct. Un total de 73 patients (45 %) ont reçu le BV comme traitement anticancéreux à la suite du placebo.

Population étudiée : jeunes patients (âge médian de 32 à 33 ans) ayant un lymphome de Hodgkin réfractaire ou ayant fait une rechute dans les 12 mois suivant le traitement de première intention

Pour satisfaire aux critères d'admissibilité de l'essai, les patients devaient être atteints d'un LH classique confirmé par un examen histologique et avoir reçu une chimiothérapie à haute dose suivie d'une GACS avant la répartition aléatoire. Ils devaient présenter au moins un des trois facteurs de risque possible de rechute ou de progression de la maladie après la GACS : 1) LH primitif réfractaire défini par l'absence de rémission complète (déterminé par le chercheur); 2) rechute du LH après une rémission initiale de < 12 mois; 3) présence d'une maladie extranodale au début de la chimiothérapie de rattrapage avant la GACS. Seulement les patients en rémission complète ou partielle ou dont la maladie est stabilisée à la suite de la chimiothérapie de rattrapage reçue avant la GACS ont été répartis de façon aléatoire. Des fonctions organiques adéquates et un indice fonctionnel de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 ou de 1 étaient également des critères d'admissibilité.

Les groupes de traitement sont en général bien équilibrés pour ce qui est des caractéristiques initiales des patients, à l'exception d'une proportion plus élevée de patientes (54 % contre 41 %) et de patients de race noire (6 % contre 1 %) dans le groupe du BV. Les patients de l'essai sont généralement jeunes (âge médian de 32 à 33 ans) et présentent un indice fonctionnel ECOG de 0 ou de 1. La majorité d'entre eux ont un LH réfractaire ou ont fait une rechute dans les 12 mois suivant le traitement de première intention. Au moment du traitement de rattrapage, environ le tiers des patients ont une atteinte extranodale. La meilleure réponse des patients à la chimiothérapie de rattrapage s'établit comme suit : 37 % des patients ont connu une rémission complète, 34 % ont connu une rémission partielle et la maladie est stabilisée chez 28 %; 45 % des patients ont reçu au moins deux traitements de rattrapage.

Principaux résultats quant à l'efficacité : survie sans progression importante sur le plan clinique, données sur la survie globale immatures et faussées

Le principal résultat relatif à l'efficacité sur lequel le CEEP a délibéré est la survie sans progression (SSP), qui est le critère d'évaluation principal de l'essai AETHERA. La SSP est définie comme le temps écoulé entre le moment de la répartition aléatoire et la première constatation d'une progression de la tumeur ou le décès. Après un suivi médian de 30 mois, la SSP, évaluée par un examen indépendant, est significativement plus longue chez les patients traités par le BV que chez les patients prenant un placebo (rapport des risques instantanés [RRI] = 0,57; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,40 à 0,81; $p = 0,0013$). La SSP médiane est de 42,9 mois pour le groupe du BV et de 24,1 mois pour celui du placebo, ce qui représente une amélioration d'environ 19 mois pour le traitement par le BV. Le CEEP est d'accord avec le GOC sur le fait que la SSP est un critère d'évaluation important sur le plan clinique pour les patients atteints d'un LH qui présentent un risque accru de progression après la GACS.

Les critères d'évaluation secondaires de l'essai sont la survie globale (SG), l'innocuité et la qualité de vie liée à la santé (QVLS). L'analyse intermédiaire de la SG ne démontre aucune différence entre les groupes de traitement (RRI = 1,15; IC à 95 % de 0,67 à 1,97; $p = 0,62$). Ces données sont jugées immatures à l'heure actuelle et sont faussées par les traitements anticancéreux que les patients qui ont connu une progression de la maladie ont reçus par la suite. Cinquante-et-un patients (31 %) du groupe du BV et 85 patients (52 %) du groupe du placebo ont reçu un traitement anticancéreux après une progression de la maladie. Soixante-treize patients (45 %) du groupe du placebo ont alors reçu du brentuximab védotine.

Résultats rapportés par les patients : diminution modeste de la qualité de vie

Le questionnaire EQ-5D (EuroQoL 5-Dimensions) a été utilisé pour mesurer la QVLS pendant le traitement et la phase de suivi de l'essai. L'indice EQ-5D évalue l'état de santé selon cinq dimensions : mobilité, autonomie, activités habituelles, douleur ou gêne et anxiété ou dépression. D'autres analyses ont été effectuées pour examiner les scores de l'indice EQ-5D de sous-groupes de patients particuliers : ceux qui ont connu ou n'ont pas connu une progression de la maladie après la GACS (dans les deux groupes de traitement) et ceux qui ont connu ou n'ont pas connu une neuropathie périphérique en cours de traitement (groupe du BV).

La proportion de patients ayant rempli les questionnaires EQ-5D est aussi élevée (87,5 %) et comparable dans les groupes de traitement pendant la phase du traitement et celle du suivi. Dans les deux groupes de traitement, les scores de l'indice EQ-5D diminuent au fil du temps, les scores observés dans le groupe du BV étant plus mauvais que ceux du groupe du placebo du 6^e au 18^e mois. Pour la plupart des périodes d'évaluation, les différences moyennes des scores entre les groupes de traitement sont minimales ($< -0,07$), sauf au 15^e et au 18^e mois, où elles correspondent à la différence minimale cliniquement importante (DMCI) de 0,08. Pendant la phase du traitement, les différences moyennes des scores de l'indice EQ-5D ne dépassent pas la DMCI, peu importe le cycle du traitement. Les patients des deux groupes de traitement qui ont connu une progression de la maladie obtiennent des scores moyens de l'indice EQ-5D plus faibles numériquement que ceux des patients qui n'ont connu aucune progression de la maladie; ils sont supérieurs à la DMCI du 15^e au 24^e mois pour ce qui est du groupe du BV et du 9^e au 24^e mois pour ce qui est du groupe du placebo.

Chez les patients du groupe du BV présentant ou ne présentant pas une neuropathie périphérique, les différences moyennes des scores de l'EQ-5D ne dépassent la DMCI en aucun temps. On n'observe aucune différence dans les scores moyens de l'échelle visuelle analogique (EVA) entre les groupes de traitement. Le CEEP constate qu'une amélioration de la QdV chez ces patients en rémission ou dont le lymphome est actif après la GACS serait peu probable. Le Comité en arrive à la conclusion que les données de l'essai AETHERA ne montrent aucun effet négatif du traitement de consolidation par le BV sur la QdV comparativement au placebo, ce qu'il juge satisfaisant dans le contexte du traitement de consolidation.

Innocuité : profil de toxicité gérable

L'analyse des événements indésirables (EI) repose sur une population évaluée sur le plan de l'innocuité composée de 167 patients dans le groupe du BV et de 160 patients dans le groupe du placebo. Le traitement d'entretien par le BV après la GACS a entraîné des effets toxiques plus fréquents comparativement au placebo. Les événements indésirables les plus fréquents sont la neutropénie (78 %), la neuropathie sensitive périphérique (56 %), la thrombocytopénie (41 %) et la neuropathie motrice périphérique (23 %). Une neutropénie de grade > 3 a été signalée plus souvent dans le groupe du BV (BV : 39 %; placebo : 10 %), mais n'a pas nécessité de réduction de dose ni d'arrêt du traitement. Une neuropathie périphérique est apparue plus souvent dans le groupe du BV (BV : 79 %; placebo : 18 %) et a été la principale raison des réductions ou des reports de doses (31 %) et des arrêts du traitement (23 % des patients qui ont connu des réductions ou des reports de doses ont arrêté le traitement). Toutefois, le CEEP constate que des 112 patients du groupe du BV, 95 (85 %) ont connu une disparition ou une amélioration des symptômes neuropathiques, le délai médian de disparition des symptômes étant de 23,4 semaines.

Un seul patient du groupe du BV est décédé au cours de la phase de traitement de l'essai. Son décès est survenu moins de 30 jours après avoir reçu la dernière dose du médicament à l'étude d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) lié au traitement et associé à une pneumonite.

Au moment de l'analyse principale, 17 % (n = 28) des patients du groupe du BV et 16 % (n = 25) de ceux du groupe du placebo étaient décédés. La majorité des décès ont été jugés comme étant liés à la maladie (c.-à-d., non liés au traitement à l'étude) dans les deux groupes de traitement (11 % dans les deux groupes). L'étude rapporte neuf (5 %) décès liés au traitement dans le groupe du BV et sept (4 %) dans celui du placebo. Il est important de souligner également que durant la période de suivi, 85 patients (52 %) du groupe du placebo ont reçu un autre traitement anticancéreux après avoir connu une progression de la maladie.

Dans l'ensemble, le CEEP est d'accord avec le GOC sur le fait que le BV peut être administré en toute sécurité comme traitement de consolidation et que les effets toxiques peuvent être atténués par une modification rigoureuse ou un report de la dose.

Besoin et fardeau de la maladie : un traitement de consolidation qui prolonge la rémission et qui peut guérir

On compte environ 900 nouveaux cas de LH par année au Canada et environ 160 Canadiens meurent de cette maladie chaque année. On estime que le nombre annuel de candidats admissibles à ce traitement de consolidation par le BV au Canada ne devrait pas dépasser 100. On ne connaît actuellement aucun traitement visant à améliorer la survie sans progression ou la survie globale des patients à risque accru d'une récurrence après une GACS. Le GOC est d'accord avec les cliniciens inscrits sur le fait que l'observation, couplée à des SSO, constitue la seule approche actuelle dans ce contexte. Les options thérapeutiques sont très limitées pour les patients qui connaissent une rechute après la GACS, et le traitement proposé est généralement à visée palliative. Le CEEP en arrive à la conclusion qu'il y a un besoin important à combler en ce qui a trait aux traitements qui prolongent la rémission et pourraient guérir les patients atteints d'un LH qui présentent un risque accru de rechute ou de progression de la maladie après la GACS.

Commentaires des cliniciens inscrits : besoin d'un traitement de consolidation efficace et sûr

Le Comité a délibéré sur les commentaires de deux groupes de cliniciens, les commentaires d'un oncologue d'une part et d'autre part, ceux fournis conjointement par quatre oncologues.

Le CEEP est d'accord avec les commentaires des cliniciens sur le fait que cette indication et le remboursement ne toucheront qu'un très petit nombre de patients et que l'observation, couplée aux SSO, est la seule approche actuelle dans ce contexte. Le principal bénéfice relevé par les deux groupes de cliniciens est l'amélioration relative importante sur le plan clinique de la SSP qui favorise le traitement de consolidation par le BV. Une augmentation des événements indésirables a été relevée comme un effet néfaste de première importance, les effets secondaires les plus habituels étant la neuropathie périphérique et les effets toxiques hématologiques. Toutefois, d'après les commentaires des cliniciens, ces effets toxiques peuvent être atténués par une modification rigoureuse ou un report de la dose, et l'essai démontre que le traitement de consolidation par le BV peut être administré aux patients en toute sécurité après la GACS. Le CEEP est d'accord avec les cliniciens qui ont émis des commentaires sur le fait que l'accessibilité au BV comme traitement de consolidation après une GACS peut réduire le nombre de récurrences et, par le fait même, les besoins d'un traitement par le BV pour les rechutes après une GACS.

Valeurs et attentes des patients

Valeurs des patients atteints d'un lymphome de Hodgkin : maîtrise de la maladie et prise en charge des effets secondaires

Un groupe de défense des intérêts des patients, Lymphome Canada (LC), a fourni des commentaires sur le traitement de consolidation par le BV dans le traitement des patients atteints d'un LH qui présentent un risque accru de rechute ou de progression de la maladie après une GACS.

D'après les commentaires reçus de ce groupe de patients, plusieurs symptômes associés au LH ont des répercussions sur la QdV, comme la fatigue ou le manque d'énergie, le gonflement des nœuds lymphatiques, les sueurs nocturnes profuses, les démangeaisons, la toux persistante et les problèmes mentaux ou émotionnels comme l'anxiété et le manque de concentration. Les patients affirment que le LH a des répercussions négatives sur certains aspects de leur vie comme la capacité de travailler, l'image personnelle, les obligations familiales, les relations intimes, les amitiés et la fréquentation scolaire. La plupart des répondants indiquent que les options thérapeutiques actuelles, comme les protocoles de chimiothérapie ABVD (adriamycine, bléomycine, vinblastine, dacarbazine), GDP

(gemcitabine, dexaméthasone, cisplatine), BEACOPP (bléomycine, étoposide, adriamycine, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone) et MOPP/COPP (méchloréthamine ou cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone), la radiothérapie, la greffe de cellules souches, le BV et l'intervention chirurgicale, fonctionnement bien pour la prise en charge des symptômes du LH. LC indique que les effets toxiques associés aux traitements reçus antérieurement sont très préoccupants pour de nombreux patients, les effets secondaires signalés le plus souvent étant la fatigue, la perte de cheveux, les nausées et vomissements, la dysfonction cognitive à la suite de la chimiothérapie, la neuropathie périphérique, l'aménorrhée, le dysfonctionnement thyroïdien, la stérilité et les lésions pulmonaires. Il ajoute que les patients connaissent au moins un effet secondaire tardif ou de longue durée lié au traitement (durant plus de deux ans ou apparaissant au-delà de deux ans après la fin du traitement). Les patients qui ont fourni des commentaires recherchent des options thérapeutiques individualisées qui offrent une maîtrise et une rémission de la maladie, de préférence avec moins d'effets secondaires que les traitements actuels. Les attentes des patients à propos de ce nouveau médicament en cours d'examen sont surtout l'« efficacité », puis des « effets secondaires minimes » ou un « nombre moins important d'effets secondaires que les traitements actuels ».

Valeurs des patients au sujet du traitement : maîtrise de la maladie et effets secondaires gérables

Selon les commentaires reçus du groupe de patients, le traitement de consolidation par le BV entraîne plusieurs effets secondaires, la neuropathie périphérique étant l'une des préoccupations les plus importantes. Certains des effets secondaires du BV le plus souvent signalés sont la fatigue, la neuropathie périphérique, les nausées et vomissements, la diarrhée, les douleurs musculaires et articulaires, les démangeaisons et la constipation. La majorité des patients ont répondu que, dans l'ensemble, le BV a eu des répercussions positives sur leur santé et leur bien-être et qu'ils le prendraient de nouveau si leur médecin était d'avis qu'il s'agissait du meilleur choix de traitement. Plus particulièrement, d'après les commentaires des patients, le BV a eu un impact positif sur la capacité de travailler ou de fréquenter l'école, de passer du temps en famille, de participer à des activités ou de voyager.

Le CEEP est d'avis que le traitement de consolidation par le BV constitue une option thérapeutique qui permet de maintenir une maîtrise de la maladie et dont les effets secondaires sont gérables. Le Comité en arrive à la conclusion que le traitement de consolidation par le BV s'aligne sur les valeurs des patients.

Évaluation économique

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

Le Groupe d'orientation économique (GOE) du PPEA a évalué une analyse cout/utilité (effets cliniques mesurés par le gain d'années de vie ajustées en fonction de la qualité [AVAQI]) et une analyse cout/efficacité (effets cliniques mesurés par le gain d'années de vie) du traitement de consolidation par le BV comparativement aux SSO chez les patients atteints d'un LH qui présentent un risque accru de rechute ou de progression de la maladie après la GACS.

Fondement du modèle économique : intrants cliniques et économiques

Les couts pris en compte dans les analyses comprennent ceux liés au médicament, à la gestion des événements indésirables (non compris dans le groupe des SSO), à la surveillance de la rémission, au traitement après une progression de la maladie et aux soins palliatifs.

Les principaux résultats cliniques pris en compte dans l'analyse cout/utilité sont la SSP et la SG. Le CEEP constate qu'en l'absence de données sur la SG, le modèle a utilisé celles relatives à la SSP, considérée comme une variable substitutive de la survie globale.

Couts liés au médicament : couts différentiels importants par patient, étant donné que le comparateur n'est que l'observation

Le cout unitaire du traitement de consolidation par le BV est de 4 840 \$ par fiole de 50 mg. À la dose recommandée de 1,8 mg/kg par voie intraveineuse, toutes les trois semaines, le BV coûte 691,43 \$ par jour ou 19 360 \$ par 28 jours. Ce calcul repose sur l'utilisation de 126 mg au total (trois fioles au total), une fois par cycle de 21 jours pour un poids corporel moyen de 70 kg.

Le traitement de consolidation par le BV doit se poursuivre pendant un maximum de 16 cycles, jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable, conformément à la monographie du produit. Le nombre moyen et le nombre médian de cycles du traitement de consolidation par le BV dans l'essai AETHERA sont respectivement de 12 et de 15 cycles. Le CEEP s'attend à ce que le traitement de consolidation par le BV soit associé à des pertes, étant donné que le prix du BV est fixé par fiole et que ce médicament n'est offert que dans un format unique de 50 mg.

Les coûts des SSO ne sont pas explicitement inclus dans le modèle, car ces soins sont fournis dans les deux groupes de traitement.

Rapport cout/efficacité estimatif : non rentable comparativement aux soins de soutien optimaux et incertitude en raison du manque de données sur la survie globale

Le CEEP a délibéré sur le rapport cout/efficacité du traitement de consolidation par le BV chez les patients atteints d'un LH qui présentent un risque accru de rechute ou de progression de la maladie après la GACS et en arrive à la conclusion que ce traitement n'est pas rentable au prix indiqué si on le compare aux SSO. Il constate que dans le scénario de référence soumis, le RCED est plus bas que les limites inférieure et supérieure du RCED du Groupe d'orientation économique (GOE) du PPEA. Cela est principalement attribuable aux facteurs suivants : 1) utilisation de l'examen indépendant au lieu de l'examen par les chercheurs des résultats sur la SSP — le GOE a choisi d'utiliser l'examen indépendant comme il est indiqué dans le protocole de l'essai; 2) raccourcissement de l'horizon temporel (respectivement 15 et 20 ans pour les limites supérieure et inférieure du RCED, au lieu de 65 ans) pour tenir compte de l'incertitude des estimations de la survie qui reposent sur l'extrapolation des données de courte durée de l'essai — la survie à long terme provient d'une extrapolation modélisée des courbes de Kaplan-Meier de la survie sans progression. À un horizon temporel plus long, comme celui du scénario de référence soumis qui est fixé à 65 ans, l'incertitude des estimations de la survie est accrue dans les deux groupes de traitement à cause de cette extrapolation (l'essai AETHERA a suivi médian de 30 mois et l'on n'observe aucune différence quant à la survie globale); 3) prolongation de la durée du traitement par le BV (16 cycles au lieu de 12) — le GOC a indiqué que les patients n'interrompraient pas le traitement à cause des effets toxiques. Afin de concorder avec les conditions réelles, le GOE a choisi une durée de traitement fondée sur la monographie du produit. Le CEEP constate que selon les analyses de sensibilité du GOE, les facteurs qui influent le plus sur le cout différentiel du traitement de consolidation par le BV sont le cout du médicament, la durée du traitement et les options thérapeutiques ultérieures. Les vecteurs clés de l'effet différentiel sont l'horizon temporel et l'évaluation de la SSP (examen par les chercheurs par rapport à l'examen indépendant). Par ailleurs, le Comité constate les principales limites suivantes relatives aux analyses économiques soumises : le manque de données sur la SG provenant de l'essai AETHERA et l'incertitude qui en découle dans les estimations du RCED. Le CEEP note qu'en l'absence de données sur la SG, le modèle a utilisé celles relatives à la SSP, considérée comme un indicateur de substitution de la survie globale. La survie à long terme provient d'une extrapolation modélisée des courbes de Kaplan-Meier de la SSP. Le Comité est d'accord avec le GOE sur le fait que cette limite structurelle accroît l'incertitude du RCED. La perte de médicament fait partie du scénario de référence du demandeur, de même que de la nouvelle analyse du GOE en supposant que tout surplus du médicament qui reste dans la fiole est jeté. Dans l'ensemble, le CEEP est d'accord avec l'analyse du GOE et les limites relevées dans le modèle économique soumis. Par conséquent, il accepte les estimations du RCED du GOE, qui se situent entre un minimum de 105 383 \$ par AVAQ et 139 286 \$ par AVAQ lorsque le traitement de consolidation par le BV est comparé aux SSO. Par conséquent, le CEEP en arrive à la conclusion que le traitement de consolidation par le BV n'est pas rentable au prix indiqué.

Faisabilité de l'adoption

Aspects à prendre en considération dans la mise en œuvre et impact budgétaire : sous-estimation probable de l'impact budgétaire, perte de médicament et possibilité de généraliser aux patients ayant d'autres facteurs de risque élevé

Le CEEP a discuté de la faisabilité de mettre en œuvre une recommandation de remboursement du traitement de consolidation par le BV chez les patients atteints d'un LH qui présentent un risque accru de rechute ou de progression de la maladie après une GACS. Il a discuté du fait que si le traitement de consolidation par le BV était mis en place, la pénétration du marché de ce traitement pourrait être beaucoup plus élevée que celle estimée par l'AIB du demandeur, étant donné que les professionnels de la santé connaissent déjà son administration dans d'autres indications et que les événements indésirables sont gérables. Il reconnaît que, selon l'analyse du GOE, l'AIB soumise est particulièrement sensible aux modifications suivantes : 1) une pénétration du marché plus élevée; 2) une durée de traitement plus longue; 3) augmentation du nombre de patients atteints d'un LH qui rechuteraient ou seraient réfractaires après le traitement de première intention. Le Comité est d'avis que les provinces et territoires devront prendre en considération l'incertitude de ces facteurs lors de la mise en œuvre et considérer que l'AIB est nettement sous-estimée.

Le CEEP constate le cout élevé et les possibilités de pertes de médicament associés au traitement de consolidation par le BV. Le prix du BV est fixé par fiole et ce médicament n'est offert que dans un format unique de 50 mg. Il note également que le BV est stable pendant 24 heures une fois reconstitué et que le partage des fioles est peu probable en raison du petit nombre de patients à traiter. Il 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, y compris de proposer que le médicament soit offert dans un plus petit format.

Le CEEP a discuté de la demande du Groupe consultatif provincial (GCP) concernant des recommandations sur plusieurs scénarios cliniques pour faciliter la mise en œuvre. Il a discuté du fait qu'à l'heure actuelle, les données probantes sont insuffisantes pour formuler une recommandation éclairée sur l'utilisation du traitement de consolidation par le BV chez des sous-groupes de patients à risque élevé, autres que ceux définis dans l'essai. Il suggère que les provinces et territoires envisagent d'établir un consensus national sur une définition plus large du risque accru. Il mentionne l'opinion du GOC selon laquelle d'autres caractéristiques de risque élevé peuvent s'ajouter comme les symptômes de type B, une réponse incomplète au traitement de rattrapage révélée par la tomодensitométrie ou la tomographie par émission de positons (TEP), une rechute dans un ancien champ de rayonnement ou la nécessité de plus d'un traitement de rattrapage avant la GACS.

Par ailleurs, le CEEP note qu'à l'heure actuelle, les données probantes sont insuffisantes pour formuler une recommandation éclairée sur un deuxième traitement par le BV. Le CEEP constate qu'un deuxième traitement par le BV chez les patients qui en ont déjà reçu un avant la GACS et qui y ont bien répondu ou qui ont fait une rechute après avoir reçu un traitement de consolidation par le BV après une GACS ne fait pas partie de la présente évaluation. Il est d'accord avec l'hypothèse émise par le GOC selon laquelle plutôt que d'avoir recours à un deuxième traitement par le BV, les cliniciens pourraient se tourner vers d'autres options, comme les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire (PD-1).

Renseignements sur le médicament et la maladie

Médicament	<ul style="list-style-type: none"> • Conjugué anticorps-médicament dirigé contre le CD30 • Fliale à usage unique contenant 50 mg d'ADCETRIS sous forme de poudre lyophilisée à reconstituer • Administration de 1,8 mg/kg par perfusion intraveineuse seulement pendant 30 minutes, toutes les 3 semaines. Le traitement par ADCETRIS doit être entrepris dans les 4 à 6 semaines suivant la greffe autologue de cellules souches (GACS) ou après le rétablissement à la suite d'une GACS et se poursuivre pendant un maximum de 16 cycles, jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable.
Cancer	<ul style="list-style-type: none"> • Lymphome de Hodgkin (LH)
Faits et chiffres sur la maladie	<ul style="list-style-type: none"> • On compte environ 900 nouveaux cas de LH par année au Canada et environ 160 Canadiens meurent de cette maladie chaque année. On estime que le nombre annuel de candidats admissibles à ce traitement de consolidation par le brentuximab védotine (BV) au Canada ne devrait pas dépasser 100 patients.
Traitement de référence actuel	<ul style="list-style-type: none"> • Observation seulement, couplée aux soins de soutien optimaux
Limite du traitement actuel	<ul style="list-style-type: none"> • Aucun traitement de consolidation

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 ^r Craig Earle, oncologue
D ^{re} Catherine Moltzan, oncologue (vice-présidente)	Leela John, pharmacienne
D ^r Kelvin Chan, oncologue	D ^r Anil Abraham Joy, oncologue
Lauren Flay Charbonneau, pharmacienne	D ^{re} Christine Kennedy, médecin de famille
D ^r Matthew Cheung, oncologue	Cameron Lane, patient substitut
D ^r Winson Cheung, oncologue	Valerie McDonald, patiente
D ^r Avram Denburg, oncologue pédiatre	Carole McMahon, patiente
	D ^{re} Marianne Taylor, oncologue

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

- D^{rs} Kelvin Chan, Winson Cheung et Craig Earle, qui n'étaient pas présents à la réunion;
- Cameron Lane, qui n'a pas voté en raison de sa fonction de patient substitut.

Comme la recommandation initiale du CEEP respecte les critères de conversion rapide en recommandation finale, un nouvel examen par le CEEP ne s'impose pas et les délibérations et le vote sur la recommandation finale du CEEP n'ont pas eu lieu.

Conflits d'intérêts

Les membres du CEEP 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 CEEP du site Web de l'ACMTS et les membres du CEEP doivent l'actualiser le cas échéant et divulguer les conflits d'intérêts au fur et à mesure. Pour ce qui est de l'examen du brentuximab védotine (Adcetris) dans le traitement du lymphome de Hodgkin, aucun membre n'est en conflit d'intérêts réel, possible ou perçu et, conformément aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts, 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 CEEP, 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. Il n'y avait pas d'information ne pouvant pas être divulguée dans le présent document de recommandation.

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 SUR LA MISE EN ŒUVRE DU GCP

Questions du GCP	Recommandation du CEEP
<ul style="list-style-type: none"> Le Groupe consultatif provincial (GCP) aimerait avoir des précisions quant au bénéfice du traitement par le BV au stade précoce de la maladie, soit en tant que traitement de consolidation après la greffe autologue de cellules souches (GACS) par comparaison à un stade ultérieur de la maladie (en cas de rechute ou de progression de la maladie après la GACS). 	<ul style="list-style-type: none"> Le CEEP constate que l'analyse de la survie globale dans l'essai AETHERA est immature et faussée par le taux élevé de passage des patients du groupe du placebo vers celui du brentuximab védotine (BV). Il est important de noter que cela ne permet pas de tirer la moindre conclusion sur le moment optimal du traitement par le brentuximab (c'est-à-dire comme traitement de consolidation ou comme traitement après une progression de la maladie). Le CEEP note que l'accessibilité au BV comme traitement de consolidation après la GACS peut réduire le nombre de récurrences et, par le fait même, les besoins d'un traitement par le BV pour les rechutes après la GACS.
<ul style="list-style-type: none"> Le GCP aimerait obtenir des éclaircissements au sujet de la population de patients considérée comme étant à risque accru de rechute ou de progression de la maladie après la GACS, qui serait admissible au traitement de consolidation par le BV. Plus particulièrement, il est en quête de lignes directrices pour ce qui est des patients à haut risque de rechute ou de progression de la maladie après la GACS dont les caractéristiques ne correspondent pas à celles de la population à risque élevé selon la définition de l'essai clinique AETHERA. 	<ul style="list-style-type: none"> À l'heure actuelle, les données probantes sont insuffisantes pour formuler une recommandation éclairée sur l'utilisation du traitement de consolidation par le BV chez des sous-groupes de patients à risque élevé, autres que ceux définis dans l'essai. Le CEEP suggère que les provinces et territoires envisagent d'établir un consensus national sur une définition plus large du risque accru.
<ul style="list-style-type: none"> Le GCP aimerait savoir si les patients qui ont reçu du BV avant la GACS et y ont bien répondu seraient admissibles au traitement de consolidation par le BV après la GACS et seraient susceptibles d'y répondre. Il aimerait également savoir si les patients qui ont reçu le traitement de consolidation par le BV et qui ont rechuté par la suite seraient admissibles à un autre traitement par le BV et seraient susceptibles d'y répondre. Enfin, il aimerait savoir quelles sont les options thérapeutiques offertes aux patients qui subissent une rechute après le traitement de consolidation par le BV. 	<ul style="list-style-type: none"> À l'heure actuelle, les données probantes sont insuffisantes pour formuler une recommandation éclairée sur un deuxième traitement par le BV. Le CEEP précise que la question d'un deuxième traitement par le BV chez les patients qui en ont déjà reçu un avant la GACS et qui y ont bien répondu ou qui ont fait une rechute après avoir reçu un traitement de consolidation par le BV après la GACS déborde du cadre de la présente évaluation. Il est d'accord avec le GCP qui estime que plutôt que d'avoir recours à un deuxième traitement par le BV, les cliniciens pourraient se tourner vers d'autres options, comme les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire (PD-1).
<ul style="list-style-type: none"> Le GCP souligne le problème que posent les pertes de médicament vu que le partage des fioles est improbable. 	<ul style="list-style-type: none"> Le CEEP en convient et note le coût élevé et la possibilité de pertes de médicament associés au traitement de consolidation par le BV. Le prix du BV est fixé par fiole et ce médicament n'est offert que dans un format unique de 50 mg. Il ajoute que le BV est stable pendant 24 heures une fois reconstitué et que le partage des fioles est peu probable en raison du petit nombre de patients à traiter. Il 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, y compris de proposer que le médicament soit offert dans un plus petit format.